



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

Geo-ingegneria e Tecnologie Ambientali

Ciclo XXVII

TITOLO TESI

Studio di un modello di correlazione tra la fluttuazione del tenore di metalli pesanti e di altri fattori ambientali e la salute umana in Sardegna (Italia).

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza

GEO/09 – BIO/13 – MED/26 – MED/39 – MED/49

Presentata da: Alessandro Sanna

Coordinatore Dottorato Prof. Aldo Muntoni

Tutor Prof. Paolo Valera

Esame finale anno accademico 2014 – 2015



La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Geoingegneria e Tecnologie Ambientali dell'Università degli Studi di Cagliari, a.a. 2012/2013 - XXVIII ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività 1.3.1 "Finanziamento di corsi di dottorato finalizzati alla formazione di capitale umano altamente specializzato, in particolare per i settori dell'ICT, delle nanotecnologie e delle biotecnologie, dell'energia e dello sviluppo sostenibile, dell'agroalimentare e dei materiali tradizionali".

Studio di un modello di correlazione tra la fluttuazione del tenore di metalli pesanti e di altri fattori ambientali e la salute umana in Sardegna (Italia).

Copyright © 2016 Università degli Studi di Cagliari – Via Università 40, - 09124 Cagliari (CA), Italia – web: www.unica.it

Proprietà letteraria, tutti i diritti riservati. La struttura ed il contenuto del presente volume non possono essere riprodotti, neppure parzialmente, salvo espressa autorizzazione. Non ne è altresì consentita la memorizzazione su qualsiasi supporto (magnetico, magnetico-ottico, ottico, cartaceo, etc.). Benché l'autore abbia curato con la massima attenzione la preparazione del presente volume, Egli declina ogni responsabilità per possibili errori ed omissioni, e per eventuali danni dall'uso delle informazioni ivi contenute.

Sommario

ABSTRACT	7
RIASSUNTO.....	8
LISTA DELLE ABBREVIAZIONI.....	10
1. INTRODUZIONE	13
1.1 Premessa.....	13
1.2 Finalità ed articolazione del lavoro	14
Bibliografia:.....	16
2. LE PATOLOGIE OGGETTO DI STUDIO	17
2.1 La genetica della popolazione sarda.....	17
2.2 Il Diabete Mellito di tipo 1	17
Diffusione del T1D a livello globale, nazionale e regionale	17
Costo della Sanità in Italia per il T1D.	21
Epidemiologia del T1D	22
2.3 La Sclerosi Multipla	25
Diffusione della MS a livello globale, nazionale e regionale.....	26
Costo della Sanità in Italia per la MS	29
Epidemiologia della MS	31
2.4 I Disturbi dello Spettro Autistico.....	33
Diffusione dei ASDs a livello globale, nazionale e regionale	33
Costo dei Disturbi dello Spettro Autistico in Italia	33
Epidemiologia dei Disturbi dello Spettro Autistico.....	34
Bibliografia.....	36
3. ACQUISIZIONE DEI DATI.....	43
3.1 Le peculiarità ambientali della Sardegna: inquadramento geologico e giacimentologico.	43
Storia geologica della Sardegna: il Massiccio Sardo-Corso.....	43
I giacimenti minerari della Sardegna: cenni di giacimentologia	46
I giacimenti minerari della Sardegna: le principali miniere	48

3.2 Il Database geochimico del DICAAR	51
3.3 Il Geoportale della Regione Sardegna	53
3.4 I DATI DEMOGRAFICI	55
La ricostruzione intercensuaria della popolazione residente	55
La ricostruzione intercensuaria del bilancio demografico	56
3.5 I DATI CLINICI.....	56
I dati del T1D.....	56
I dati della MS	57
I dati del ASDs	57
Bibliografia.....	58
4. TRATTAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI	59
4.1 Ambiti territoriali di studio.....	59
4.2 Trattazione ed elaborazione dei dati ambientali	60
I dati della geologia areale e lineare	60
L'idrografia della Sardegna	63
Aree incendiate	64
Misure termo-pluviometriche	65
Esposizione solare dei Comuni della Sardegna	67
Calcolo del background degli elementi dei campioni tipo stream.....	70
Altre elaborazioni dei dati geochimici.....	73
4.3 Trattazione ed elaborazione dei dati demografici.....	74
4.4 Trattazione dei dati medici	77
4.5 Calcolo di incidenza e/o prevalenza delle patologie oggetto di studio.....	77
L'incidenza del T1D in Sardegna	78
La frequenza della MS nella Sardegna Sud - occidentale	79
In Tabella 18 sono stati riportati i valori di SMR della MS per i 25 Comuni oggetto di studio, considerando sia la totalità dei casi, sia i due generi separatamente (Cocco et al., 2011).....	80
La prevalenza dei ASDs nella Sardegna meridionale.....	81

Bibliografia.....	83
5. APPLICAZIONE DEL MODELLO: INTEPRETAZIONE E DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	85
5.1 La metodologia statistica	85
5.2 L'associazione degli elementi	86
5.3 Correlazione tra i fattori ambientali e l'incidenza del T1D in Sardegna	87
Correlazione tra il background di 17 elementi e l'incidenza di T1D.....	87
Correlazione tra la percentuale territoriale esposta a sud e l'incidenza di T1D	96
Correlazione tra la superficie territoriale occupata da rocce sialiche e femiche e l'incidenza di T1D..	97
Correlazione tra la superficie territoriale interessata da incendi e l'incidenza di T1D.....	102
5.4 Correlazione tra i fattori ambientali e lo Standard Morbidity Ratio della MS in 25 Comuni della Sardegna sud-occidentale.	104
Correlazione tra la concentrazione media di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn e il valore di SMR della MS.....	104
Correlazione tra la percentuale di territorio comunale esposto a sud e il valore di SMR della MS	107
5.5 Correlazione tra i fattori ambientali e la prevalenza di ASDs nella Sardegna meridionale	108
Correlazione tra il valore medio di concentrazione di 16 elementi e la prevalenza di ASDs.....	108
Bibliografia.....	113
6. CONCLUSIONI.....	115
RINGRAZIAMENTI	119
PUBBLICAZIONI PRODOTTE.....	120
ALLEGATI	121

ABSTRACT

Since the first half of the 20th century, the incidence of Multiple Sclerosis (MS), Type 1 Diabetes (T1D) and Autism Spectrum Disorders (ASDs) has increased in Sardinia. T1D results from autoimmune destruction of insulin, producing beta cells of the pancreas; MS is a chronic disease of the central nervous system, causing neurological affliction; Autism is defined as a complex developmental disability that generally appears during the first three years of life. Concerning MS and T1D, Sardinia island has one of the highest incidence rate in the world. In this island, there is the presence of phenotypes of these diseases, due to the homogeneous genetic background of the local population. Indeed, Sardinia population is a genetic isolate. The genetic background by itself does not explain such increasing incidence. T1D and MS increase with latitude, but Sardinia is an exception. Furthermore, mining exploitation was one of the most important economic activities in Sardinia during the past centuries and a lot of data are today available for the researchers. For this reasons Sardinia is an ideal setting to study a possible correlation between environmental factors and the diseases above, because of sardinian people genetic background and environmental peculiarities of the island.

A set of environmental data and the frequency data of MS, T1D and ASD were investigated to evaluate the correlation between environmental factors and the frequency of these diseases. In particular, among the environmental factors, geochemical data are included in the Geochemical Database of the Department of Civil, Environmental Engineering and Architecture (DICAAR) of the Cagliari University. This Database is populated by thousands of data concerning soils, rocks and stream sediments. A stream-sediment-type sampling, which is widely used for mineral prospecting, has the advantage of effectively representing the overall geochemical print of a wide portion of territory such as a stream basin. Environmental and diseases data were analyzed through the statistical methods which were used by mining prospections activities. Environmental factors considered in this study are: geochemical values of each lithology, lithology and geology, sun exposure and climate. Also spatial analysis distribution of MS, T1D and ASDs was done. Therefore, a correlation between the environmental factors in reference to the total population and the frequency of the diseases was evaluated. Moreover, the correlation between the environmental factors in both male and female population and the frequency of the diseases was investigated. In a first time these relationships were investigate for each municipalities. Afterwards, 109 Homogeneous Areas (HA) from lithological point of view were identified. Each Homogeneous Area includes one or more municipalities, which have the same lithological features. Then, the relationship between the environmental factors and the frequency of diseases was evaluated for each HA.

About T1D analyses, they revealed negative associations between the incidence of the disease and some elements, such as Cu ($r = -0.349$, $Pvalue = 2 \cdot 10^{-4}$) and Zn ($r = -0.332$, $Pvalue = 4.20 \cdot 10^{-4}$), while, concerning MS, a mild correlation was present between Cu ($r = -0.460$, $Pvalue = 1 \cdot 10^{-3}$) and the distribution of the disease in the male gender. A significant correlations was calculated among Pb ($r = 0.478$, $Pvalue = 3.43 \cdot 10^{-6}$), Cd ($r = 0.412$, $Pvalue = 8.10 \cdot 10^{-5}$), Zn ($r = -0.378$, $Pvalue = 3.3 \cdot 10^{-4}$) and the presence of ASDs.

In this research was used for the first time a geo-epidemiological approach to identify environmental factors involved to the geographical distribution of above diseases. Moreover, the elements significantly correlated with MS, T1D and ASDs could be markers (pathfinders) of other elements not analyzed in this study (confounding), but they could be potentially involved on the onset of the diseases. Also, our results should be considered as hypothesis-generating rather than hypothesis testing study. This kind of study is unusual and it has a deep interdisciplinary approach so the present results must be better confirmed in future studies.

RIASSUNTO

Fin dagli anni '40 del secolo scorso in Sardegna è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di patologie quali Sclerosi Multipla (MS), Diabete Tipo1 (T1D) e Disturbi dello Spettro Autistico (ASDs). In particolare, patologie quali T1D, dovuto ad una progressiva distruzione delle cellule beta pancreatiche deputate alla produzione di insulina, o la MS, patologia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale provocando disfunzioni neurologiche, risultano essere sensibilmente diffuse nel territorio regionale. In Sardegna infatti T1D e MS presentano i tassi di incidenza e prevalenza tra i più alti al mondo. Elemento fondamentale per il quale sono presenti nell'Isola i fenotipi di tali malattie è l'omogeneità del suo "background" genetico. I soli fattori genetici non sono però sufficienti a spiegare tale incremento. Esempio di ciò sono il Diabete di Tipo 1 e la Sclerosi Multipla, la cui incidenza¹ e prevalenza² è dimostrato aumentino all'aumentare della latitudine, per cui la Sardegna rappresenta un'eccezione a questa regola. Anche per quanto riguarda i Disturbi dello Spettro Autistico, insieme complesso di disturbi che generalmente si manifestano nei primi anni di vita, l'aspetto genetico rappresenterebbe una condizione necessaria ma non sufficiente a giustificarne l'insorgenza. Si tratta quindi di patologie che presentano un'eziologia multifattoriale e per la quale l'ambiente e le sue componenti possono essere considerati un fattore influente. Inoltre in Sardegna, l'attività mineraria ha rappresentato fin dall'antichità una delle più importanti attività economiche e, di conseguenza, oggi vi è una quantità di dati considerevole a disposizione della ricerca scientifica. Per questi motivi, la Sardegna risulta essere un territorio ideale per lo studio di modelli di correlazione tra fattori ambientali e queste particolari malattie, dati il patrimonio genetico della popolazione e le numerose peculiarità ambientali.

L'elaborazione dei dati geochimici ed ambientali, sia presenti nel Database delle Georisorse del DICAAR sia reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna, nonché il lavoro congiunto con le varie competenze nel campo della medicina e della biologia, hanno permesso di studiare un modello preliminare mirato a valutare l'eventuale correlazione tra vari fattori ambientali e la frequenza di T1D, MS e ASDs in Sardegna. Differenti strati informativi (geochimica, litologia, demografia, esposizione solare, uso del suolo, aree incendiate ecc) sono stati trattati ed elaborati in riferimento alla totalità del territorio regionale. In particolare, il Database delle Georisorse contiene al suo interno i dati analitici relativi a oltre cinquantamila campioni di suoli, rocce e sedimenti fluviali (stream sediments). Questi ultimi (oltre trentatremila) risultano essere ideali per questa tipologia di studio, in quanto forniscono importanti informazioni riguardo le anomalie geochimiche, e rappresentano nel dettaglio le caratteristiche geochimiche di tutto il territorio isolano. Sono state calcolate, inoltre, l'incidenza e/o la prevalenza delle patologie in questione e, attraverso metodiche proprie della prospezione geomineraria, è stato possibile valutare il grado di correlazione tra i fattori ambientali e la diffusione delle malattie stesse. Più nel dettaglio, in un primo momento il modello di correlazione è stato applicato in riferimento ad ogni singolo territorio comunale della Regione mentre, in una seconda fase e dopo l'individuazione di 109 aree omogenee dal punto di vista litologico, il modello stesso è stato applicato in riferimento ad un ambito intercomunale. La possibile relazione tra i fattori ambientali e l'incidenza delle patologie oggetto di studio è stata inoltre valutata considerando la distribuzione della singola patologia sia in riferimento alla totalità dei casi, sia in riferimento ai due generi distinti.

In generale, per quanto riguarda il T1D, una correlazione negativa e significativa è stata individuata tra l'incidenza della patologia e le concentrazioni di Cu ($r = -0.349$, $Pvalue = 2 \cdot 10^{-4}$) e Zn ($r = -0.332$, $Pvalue =$

¹ L'incidenza di una malattia indica il numero di nuovi casi della patologia in questione in una data popolazione in un dato intervallo di tempo di riferimento.

² La prevalenza di una malattia fornisce il numero di casi della patologia in una determinata popolazione in un preciso istante.

$4.20 \cdot 10^{-4}$). In riferimento alla MS una blanda correlazione positiva è stata riscontrata tra l'incidenza della patologia nel genere maschile e il tenore di Cu ($r = -0.460$, $Pvalue = 1 \cdot 10^{-3}$). Infine, una correlazione positiva e significativa è stata individuata tra l'incidenza di ASDs e le concentrazioni di elementi quali Pb ($r = 0.478$, $Pvalue = 3.43 \cdot 10^{-6}$), Cd ($r = 0.412$, $Pvalue = 8.10 \cdot 10^{-5}$), Zn ($r = 0.378$, $Pvalue = 3.3 \cdot 10^{-4}$) e Cr ($r = 0.26$; $Pvalue = 1.48 \cdot 10^{-2}$).

I fattori ambientali potrebbero giocare un ruolo rilevante in riferimento a patologie multifattoriali quali quelle oggetto di studio ma gli elementi correlati con l'incidenza delle malattie potrebbero essere dei traccianti (pathfinders) di altri elementi non analizzati ma potenzialmente coinvolti (confondenti). Si tratta del primo studio multidisciplinare e geo-epidemiologico relativo al ruolo dei fattori ambientali nell'insorgenza di malattie multifattoriali e che necessita quindi di approfonditi studi futuri.

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AAS	Atomic Absorption Spectroscopy
ADA	American Diabetes Association
$\text{Al}_2\text{O}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$	Bauxite
As	Arsenico
ASDs	Autism Spectrum Disorders
BaSO_4	Barite
Be	Berillio
CaF_2	Fluorite
CaWO_4	Scheelite
Cd	Cadmio
Co	Cobalto
Cr	Cromo
Cu	Rame
CuFeS_2	Calcopirite
DEM	Digital Elevation Model
DICAAR	Dipartimento di Ingegneria Civile, Ambientale e Architettura
DM	Diabete Mellito
DMDs	Disease Modifying Drugs
DTM	Digital Terrain Model
EBV	Epstein - Barr Virus
$(\text{Fe},\text{Mn})\text{WO}_4$	Wolframite
Fe_2O_3	Ematite
Fe_3O_4	Magnetite
FeS_2	Pirite
HA	Homogeneous Areas
Hg	Mercurio
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
IDF	International Diabetes Federation
IMGA	International Medical Geology Association
INAA	Instrumental Neutron Activation Analysis
INSPIRE	Infrastructure for Spatial Information in Europe
IR	Incidence Rate
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
IUGS	International Union of Geological Sciences
MAP	Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis
MeHg	Metilmercurio
Mg	Magnesio
MHC	Major Histocompatibility Complex
Mn	Manganese
MoS_2	Molibdenite
MS	Multiple Sclerosis
$\text{NaAlSi}_3\text{O}_8$	Albite
Ni	Nichel
PAHs	Polynuclear Aromatic Hydrocarbons
Pb	Piombo
PbS	Galena
PCB	Policlorobifenili
PCDDs	Policlorodibenzo-p-diossine
PCDFs	Policlorodibenzofurani
PNR	Piano Nazionale della Ricerca
ppb	Parts per billion
ppm	Parts per milion

PPR	Piano Paesaggistico Regionale
Sb	Antimonio
Sb ₂ SO ₃	Antimonite
Se	Selenio
SISS	Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità
SITR-IDT	Sistema Informativo Territoriale Regionale - Infrastruttura Dati Territoriali
SMR	Standard Morbidity Ratio
SNC	Sistema Nervoso Centrale
Sn	Stagno
SnO ₂	Cassiterite
T1D	Type 1 Diabetes
T2D	Type 2 Diabetes
Th	Torio
Tl	Tallio
U	Uranio
TRIGR	Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk
UE	Unione Europea
UTM	Universal Transverse of Mercator
V	Vanadio
VDR	Vitamin D Response
Zn	Zinco
ZnS	Sfalerite
WHO	World Health Organization

1. INTRODUZIONE

1.1 Premessa

Negli ultimi anni lo scenario internazionale nel campo della ricerca scientifica ha presentato delle discontinuità importanti rispetto al passato. A livello mondiale infatti, il processo di espansione economica risulta essere sempre più caratterizzato, anche per quanto riguarda gli investimenti nel settore scientifico-tecnologico, dall'affermarsi di realtà economiche in via di sviluppo quali Cina, Brasile, India, Sud Africa. Per affrontare le grandi sfide dovute alla globalizzazione e per dare un nuovo impulso all'economia comunitaria, l'Unione Europea (UE) ha deciso di indirizzare le proprie risorse verso tre ambiti di ricerca definiti prioritari (Excellence Science, Industrial Leadership, Societal Challenges), che costituiscono il nuovo Programma Quadro di Ricerca e Innovazione denominato Horizon 2020 (<https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>). A livello nazionale, già il Piano Nazionale della Ricerca (PNR) per il biennio 2011-2013 individuava varie aree tematiche di interesse primario (Ambiente, Salute, Scienza della Vita, Energia, Sistema Agroalimentare, Mobilità Sostenibile e Trasporti, ecc) ma è con il PNR 2014-2020 che, in recepimento dell'input comunitario, l'Italia manifesta l'intenzione di conferire un nuovo impulso alla ricerca e all'innovazione scientifica. In linea quindi con i propositi dell'Unione Europea, il nuovo PNR definisce determinate aree di intervento denominate "sfide della società" ("Scientific and cultural progress", "Health, demographic change and wellbeing", "Food security", "Climate action, environment, resource efficiency and raw materials", "Smart, green and integrated transport", ecc). Al fine quindi di sincronizzare la programmazione nazionale con quella europea, il nuovo PNR prevede lo sviluppo di strumenti organizzativi ed operativi sinergici e condivisi da tutti gli attori chiave in gioco, indirizzando il capitale umano dedicato alla ricerca verso un livello formativo d'eccellenza. Un primo risultato del cambiamento in atto può essere rappresentato dalla nascita di nuove competenze, conseguenza dell'integrazione di più discipline scientifiche precedentemente separate tra loro e indipendenti.

Esempio di ciò è la Geologia Medica (Medical Geology), che comprende la Geoepidemiologia (Geoepidemiology), nuova disciplina sviluppatasi negli ultimi anni all'interno del quadro generale appena descritto. Caratteristica e punto di forza principale della Geologia Medica è l'approccio multidisciplinare. Dall'integrazione del lavoro di ricerca di più discipline, tra loro differenti nelle tematiche affrontate e nelle metodiche applicate, si sviluppa infatti un nuovo campo di ricerca con nuove competenze e coerente con gli indirizzi di programmazione comunitari. L'obiettivo principale di questa nuova disciplina è quello di studiare la potenziale influenza dei fattori ambientali in relazione a determinate patologie, in aree nelle quali la loro frequenza risulta essere anomala. La Geologia Medica può quindi essere considerata come il naturale progresso delle ricerche in campo ambientale e biomedico.

Dal punto di vista esclusivamente medico, a partire dagli anni '70 del secolo scorso, divennero sempre più frequenti gli studi di carattere epidemiologico, ovvero ricerche finalizzate a suggerire delle spiegazioni relative all'insorgenza di varie malattie le cui cause potevano essere ricondotte all'interazione tra gli individui e l'ambiente. Gli strumenti propri di altre discipline quali quelli statistici o demografici conferivano all'epidemiologia già allora un carattere interdisciplinare ma, le sole competenze mediche unite all'applicazione di altri strumenti, non erano sufficienti a rendere esaustive le risposte ai quesiti cui si cercava risposta. Nel 1996 da parte dell'International Union of Geological Sciences venne istituito il primo *working group* sulla Geologia Medica (Skinner and Berger 2003), termine che fu poi adottato ufficialmente dal 1997 (Selinus et al. 2013). Successivamente, nel gennaio del 2006, venne fondata l'International Medical Geology Association, IMGA (www.medicalgeology.com), alla quale seguì nel 2009, per quanto riguarda l'Italia, la fondazione dell'Associazione Italiana di Geologia Medica (www.agmitalia.org).

In questo contesto, la Sardegna risulta essere un territorio ideale per lo studio di modelli di correlazione tra fattori ambientali e determinate malattie, dati la loro elevata incidenza sul territorio regionale, il particolare patrimonio genetico della popolazione e le numerose peculiarità ambientali presenti. Fin dalla prima metà del XX secolo in Sardegna è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di patologie quali Sclerosi Multipla (MS), Diabete Tipo1 (T1D) e Disturbi dello Spettro Autistico (ASDs). In particolare, patologie autoimmuni quali T1D e MS presentano in Sardegna i valori di incidenza e prevalenza tra i più alti al mondo (Pugliatti et al. 2006b, Bruno et al 2013). La presenza di queste due patologie, connesse tra di loro (Marrosu et al. 2002), risulta essere in forte aumento nell'Isola.

Elemento fondamentale che ha portato alla cospicua presenza in Sardegna dei fenotipi di queste malattie è rappresentato dal *background* genetico dell'isola stessa, arricchito di varianti geniche di predisposizione a diverse patologie ereditarie a causa dell'isolamento genetico che queste popolazioni hanno conservato nel tempo. Al tempo stesso, la Sardegna rappresenta un ambiente particolarmente permissivo che produce da decenni un incremento di incidenza e prevalenza di patologie quali quelle sopra citate che non è giustificabile dalle sole cause genetiche. I fattori genetici infatti impiegherebbero molto più tempo e si dovrebbero tramandare in varie generazioni per modificare l'assetto genetico di una popolazione. Anche per quanto riguarda i ASDs, insieme complesso di disturbi che generalmente si manifestano nei primi anni di vita, l'aspetto genetico rappresenterebbe una condizione necessaria ma non sufficiente a giustificarne l'insorgenza (Kaprio et al., 1992a; Rytönen et al., 2003). Si tratta quindi di patologie che presentano un'eziologia multifattoriale e per la quale l'ambiente e le sue componenti possono essere considerati uno dei fattori influenti. In tale contesto le molteplici specificità ambientali proprie del territorio regionale sardo e la qualità di informazioni ambientali disponibili, assumono un ruolo fondamentale.

Dal punto di vista ambientale la Sardegna presenta una storia geologica complessa sulla quale, nel corso del tempo, è stata posta particolare attenzione da parte di compagnie minerarie e studiosi. L'attività mineraria ha infatti caratterizzato l'economia dell'Isola fin dal XX millennio AC, con particolare intensità dall'avvio dell'era industriale, ovvero gli ultimi due secoli. I numerosi studi eseguiti nel campo della prospezione mineraria degli ultimi decenni consentono, al giorno d'oggi, di disporre di un elevato numero di informazioni ambientali tra le quali quelle di carattere giacimentologico, geologico-strutturale e litologico, con conseguente sviluppo di database, sia analitici sia minero-petrografici. Queste informazioni, frutto dell'attività di ricerca dei ricercatori dell'Ateneo cagliaritano, ha permesso, a partire dagli anni '70 del secolo scorso, di creare un vastissimo database costituito da oltre cinquantamila mila campioni di suoli, rocce e stream sediments, i cui dati analitici sono alla base delle elaborazioni condotte nello studio di correlazione oggetto dell'attività di ricerca svolta (Marcello et al., 1978; 2003; 2004; 2008). Le informazioni contenute all'interno del suddetto database, così come quelle reperite nel corso dei tre anni, verranno ampiamente descritte nei capitoli successivi. I fattori appena descritti contribuiscono quindi nel loro insieme a rendere la Sardegna una ottimale area pilota per lo sviluppo di modelli di correlazione tra fattori ambientali e la distribuzione delle patologie citate.

1.2 Finalità ed articolazione del lavoro

Come brevemente accennato in premessa, il progetto di ricerca svolto si colloca all'interno delle tematiche di ricerca proprie di una neonata disciplina quale la Geologia Medica. In riferimento sia agli indirizzi nazionali contenuti nel PNR 2014-2020, sia a quelli comunitari presenti nel nuovo Programma Quadro di Ricerca e Innovazione - Horizon 2020, il presente lavoro ha avuto come fine primario la definizione e applicazione di una metodologia correlazionale tra la fluttuazione del tenore di metalli pesanti e di altri attori ambientali e la frequenza di T1D, MS e ASDs in Sardegna.

In riferimento alle patologie sopracitate, la prima parte del seguente lavoro di tesi (Capitolo 2), espone quanto emerso da un'approfondita ricerca bibliografica finalizzata ad ampliare le conoscenze in relazione a ciascuna delle patologie oggetto di studio. Particolare attenzione viene posta verso quei fattori ambientali potenzialmente coinvolti nell'insorgenza delle malattie e che hanno quindi interessato nel tempo le ricerche nel campo dell'epidemiologia. Per ciascuna malattia vengono inoltre trattati i principali aspetti relativi all'implicazione delle stesse dal punti di vista del costo sociale.

Successivamente, nel terzo capitolo, viene invece descritto il contesto geologico e litologico della Sardegna focalizzando l'attenzione verso l'aspetto giacimentologico e, di conseguenza, verso l'importante attività mineraria alla quale il territorio regionale è stato soggetto. In tale capitolo vengono presi in considerazione i dati ambientali, demografici e clinici disponibili ai fini della ricerca svolta e le rispettive fonti di acquisizione. Le fasi di trattazione ed elaborazioni dei dati ambientali vengono poi illustrate in dettaglio nel capitolo successivo (Capitolo 4). In tale capitolo vengono esposte anche le metodiche applicate per la trattazione e l'elaborazione dei dati demografici e clinici (per ciascuna patologia) fondamentali per il calcolo dell'incidenza e/o prevalenza delle patologie. Sempre nel quarto capitolo vengono descritti gli ambiti territoriali, comunali ed intercomunali, per i quali il modello è stato applicato. Nel successivo Capitolo 5 vengono illustrate, per ciascuna patologia, le diverse variabili che costituiscono il modello correlazionale, le metodologie statistiche applicate, i risultati ottenuti e la loro relativa interpretazione e discussione

Infine il sesto e conclusivo capitolo racchiude le considerazioni in merito alle lacune del modello studiato ed ai possibili sviluppi futuri mirati sia a colmare tali lacune sia ad approfondire i risultati preliminari ottenuti. In conclusione del seguente lavoro di tesi ho reputato inoltre fosse opportuno ringraziare coloro che hanno contribuito alla realizzazione del progetto di ricerca svolto durante il triennio.

Bibliografia:

- Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M. *More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: Temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth.* Diabetes 2013, 62 (10): 3542 - 3546.
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Loreface L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. *Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia.* Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (11): 1282 - 1289.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengard J, Kesaniemi Y. *Concordance for type 1 (insulin - dependent) and type 2 (non - insulin - dependent) diabetes mellitus in a population based cohort of twins in Finland.* Diabetologia 1992, 35: 1060-1067.
- Marcello A, Pretti S, Salvatori I. *Le prospezioni geominerarie in Sardegna: la prospezione geochimica strategica.* Boll Serv Geol It XCIC, Roma 1978, 99:277-310.
- Marcello A, Pretti S, Valera P. *The Cagliari, Nuoro, and Sassari sheets of the geochemical map of Italy: explanatory notes.* In Geochemical Baselines of Italy. Pisa: Pacini Eds, 2003.
- Marcello A, Pretti S, Valera P, Agus M, Boni M, Fiori M. *Metallogeny in Sardinia (Italy): from the Cambrian to the Tertiary.* Field Trip Guide Book, 32nd International Geological Congress, Florence (Italy). August 20 - 28, 2004.
- Marcello A, Mazzella A, Naitza S, Pretti S, Tocco S, Valera P, Valera R. *Metallogenic and Geo-resources map of Sardinia.* 2008.
- Marrosu MG, Motzo C, Murru R, Lampis R, Costa G, Zavattari P, Contu D, Fadda E, Cocco E, Cucca F. *The co-inheritance of type 1 diabetes and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone.* Human Molecular Genetics 2004, 13 (23): 2919 -2924.
- Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, Mannu L, Sanna G, Rosati G. *Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk.* Acta neurologica Scandinavica 2001, 103 (1): 20 - 26.
- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Sotgiu S, Satta WM, Mannu L, Sanna G, Rosati G. *Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia.* Neuroepidemiology 2005, 25 (3): 129-134.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe.* European Journal of Neurology 2006b. 13(7):700 - 722.
- Ryttonen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M. *The incidence of type 1 diabetes among children in Finland - rural - urban difference.* Health & Place 2003, 9: 315 - 325.
- Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Smedley P. *Essential of Medical Geology.* Springer 2013. ISBN: 978-94-007-4374-8. DOI: 10.1007/978-94-007-4375-5.
- Skinner HCW, Berger A. *Geology and health: closing the gap.* Oxford University Press 2003, New York.

2. LE PATOLOGIE OGGETTO DI STUDIO

Negli ultimi decenni in Sardegna è stato riscontrato un incremento in termini di incidenza e prevalenza di determinate patologie definite multifattoriali, potenzialmente legato dall'interazione tra i fattori genetici propri della popolazione sarda e l'ambiente nel quale essa stessa vive.

2.1 La genetica della popolazione sarda

Ragione principale per la quale in Sardegna sono presenti in maniera cospicua i fenotipi di queste malattie è rappresentato dal background genetico della popolazione. Ad esempio, per quanto riguarda il T1D, nella popolazione sarda risultano essere fortemente diffusi gli aplotipi associati a patologie autoimmuni, quale ad esempio quello descritto come HLA-DR3-B18, aplotipo definito da varianti geniche del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC - Major Histocompatibility Complex) (Zavattari et al. 2000).

Dal punto di vista genetico inoltre il popolo sardo presenta delle importanti differenze rispetto alle altre popolazioni europee, mediterranee e nord africane (Piazza et al. 1988). In particolare, le peculiarità genetiche dei sardi sono il risultato di processi di selezione genetica (deriva genetica) ai quali sono stati interessati a causa dell'isolamento che hanno subito nel corso del tempo (Calo et al. 2001). Le ragioni di tale isolamento vanno ricercate sia nella posizione geografica dell'Isola, distante dall'Italia continentale e dagli altri Paesi del Mediterraneo e che di conseguenza non ha reso favorevoli le migrazioni, sia dalla sua composizione morfologica che ha contribuito a rendere frammentaria la popolazione isolando al tempo stesso più comunità all'interno della Sardegna stessa.

2.2 Il Diabete Mellito di tipo 1

Secondo quanto indicato dall'American Diabetes Association (ADA), il Diabete Mellito (DM) è definito come un insieme di patologie metaboliche le cui caratteristiche principali sono un difetto di secrezione e/o di azione dell'insulina. Il DM è stato inserito dalla World Health Organization (WHO) all'ottavo posto tra le 10 cause di morte più frequenti a livello mondiale con 1,5 milioni di morti solo nel 2012 (in aumento rispetto alla precedente stima del 2000). Recenti stime hanno inoltre mostrato come al 2014 nel mondo vi siano 387 milioni di persone affette da DM (International Diabetes Federation - IDF 2014) e che tale numero sia destinato ad aumentare inesorabilmente anno dopo anno fino a raggiungere i 552 milioni di pazienti nel mondo stimati per il 2030 (Whiting et al. 2011).

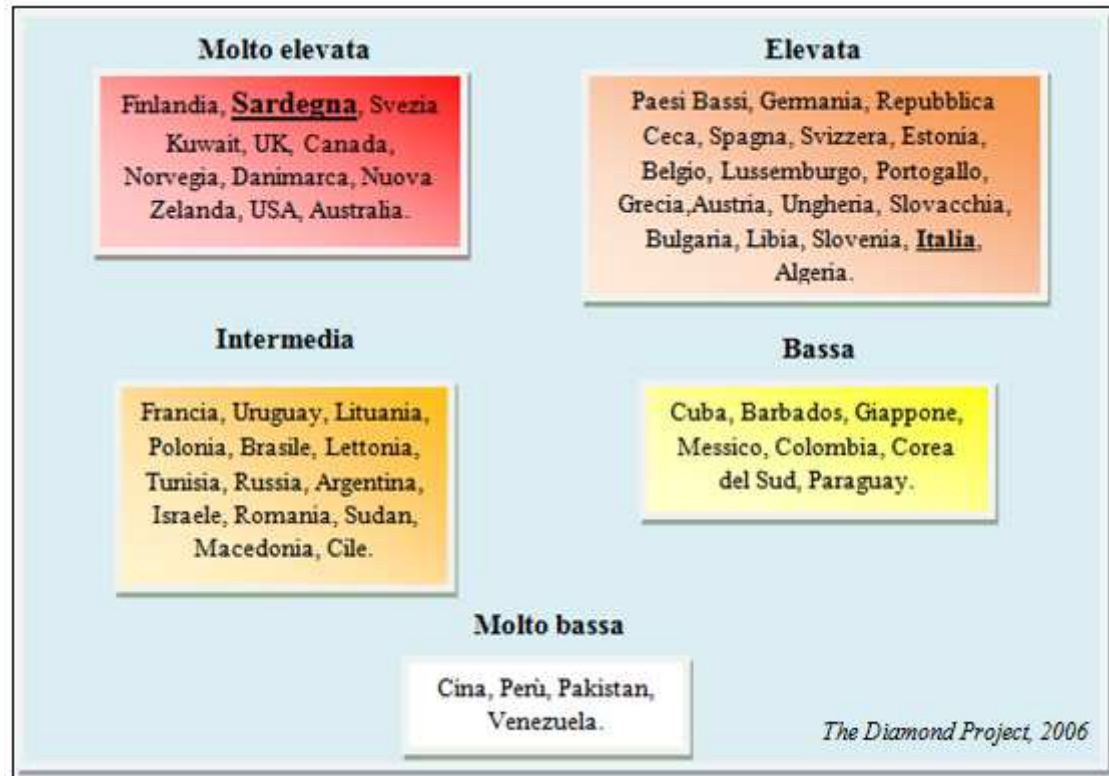
A seconda del tipo di difetto sopracitato, il DM si distingue principalmente in Type 1 Diabetes (T1D) e Type 2 Diabetes (T2D). In particolare il T1D è caratterizzato dall'incapacità dell'organismo di produrre insulina. Esso è infatti dovuto ad una progressiva distruzione (autoimmune o idiopatica) delle cellule beta pancreatiche deputate alla produzione di insulina. A differenza, nel T2D, l'insulina viene sì prodotta dalle cellule beta-pancreatiche ma l'organismo è resistente alla sua azione (ADA 2010). Vi sono poi altre forme di DM ma, focalizzando l'attenzione sul T1D, esso rappresenta il 10% circa dei casi totali. È inoltre comunemente definito come diabete dell'infanzia o giovanile in quanto è solito manifestarsi in fase infantile o nell'adolescenza, con picchi di insorgenza tra i 10 e i 15 anni di età (The DIAMOND Project Group 2006).

Diffusione del T1D a livello globale, nazionale e regionale

L'incidenza del T1D risulta essere in continuo aumento a livello mondiale, con un incremento annuo pari al 2,8% (Onkamo et al. 1999 ; Karvonen 2006). A livello globale si può inoltre notare come l'incidenza del T1D vari da valori molto bassi riscontrati in Stati quali Pakistan (0,4), Cina (0,9), Perù (0,4) e Venezuela (0,1), a valori molto elevati come quelli misurati in Finlandia (40,9), Sardegna (37,8), Svezia (30,0) e Scozia

(26,4) (The DIAMOND Project Group 2006). In Figura 1 è riportata una classificazione degli Stati sulla base dei valori di incidenza.

Figura 1: Incidenza del T1D (0-14 anni) nel mondo nell'intervallo di tempo 1990 - 1999 (The DIAMOND Project Group 2006).



In generale, basandoci su una classificazione che tiene conto del Continente di appartenenza, si può affermare come l'incidenza del T1D sia molto elevata in Nord America e in Oceania (Usa, Canada e Australia), vari da intermedia a molto elevata in Europa e da bassa ad intermedia in Africa. Per quanto riguarda Sud America e Asia, invece, l'incidenza è mediamente bassa, fatta eccezione per l'Uruguay (intermedia) e il Kuwait (molto alta). In alcuni casi però l'incidenza varia notevolmente all'interno della stessa nazione, come nei casi della Sardegna rispetto all'Italia continentale, e degli USA. Negli Stati Uniti infatti il T1D risulta essere particolarmente diffuso tra la popolazione bianca non ispanica rispetto alle popolazioni afro-americana, asiatica e ispanica (SEARCH for Diabetes in Youth Study Writing Group, 2007). In Europa il DM rappresenta la quarta causa di morte. Recenti stime indicano la presenza di 52 milioni di persone affette da DM di cui il 70% circa presenta una diagnosi certa. (IDF 2014). Nel continente europeo, l'incremento annuo del tasso di incidenza è approssimativamente pari al 3,4% nell'intervallo di tempo 1989-2008. In riferimento ai dati presenti nei registri EURODIAB di 19 Paesi si nota come per alcuni di essi (Austria, Croazia, Germania) l'incremento annuo di incidenza nella seconda metà dell'intervallo temporale (1999-2008) risulti essere di 4-5 volte superiore a quello stimato per la prima metà (1989-1998). D'altra parte, per Paesi quali Regno Unito, Polonia, Romania e Belgio l'incremento annuo di incidenza diminuisce nel tempo (Patterson et al. 2012).

Considerando invece il nostro Paese possiamo affermare come, al 2014, in Italia siano presenti circa 3,6 milioni di persone affette da DM (Italian Barometer Diabetes Observatory, 2015). Come già accennato sopra e da quanto si può constatare dalla Figura 1, la Sardegna presenta un tasso di incidenza della patologia

nettamente superiore rispetto al resto della Penisola. Sulla base di dati relativi all'intervallo di tempo 1990-1999 indicati in Tabella1 risulta essere ben chiara tale differenza (Carle et al. 2004).

Tabella 1: Tasso di incidenza T1D in Italia nell'intervallo di tempo 1990-1999 (da Carle et al. 2004).

Territorio	Tasso di incidenza T1D		
	Maschi	Femmine	Totale
Nord Italia	12,4	10,5	11,5
Centro Italia	9,9	8,9	9,4
Sud Italia	6,5	6,1	6,3
Sardegna	44,2	30,6	37,4

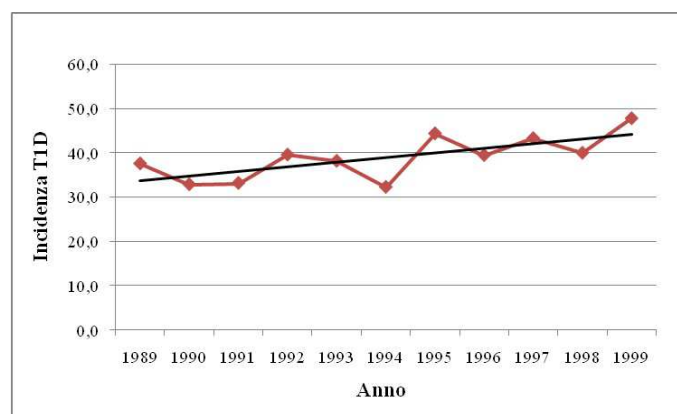
In particolare, per ciò che concerne la Sardegna, dai dati di letteratura (Tabella 2) si evince come l'incidenza del T1D subisca un incremento dai 37,6 casi per 100.000 persone stimato per il 1989, ai 47,8 riscontrato per il 1999 (Songini e Lombardo, 2010).

Tabella 2: Andamento temporale del tasso di incidenza del T1D in Sardegna dal 1989 al 1999 (da Songini e Lombardo, 2010).

Anno	Tasso di incidenza T1D
1989	37,6
1990	32,9
1991	33,2
1992	39,6
1993	38,2
1994	32,3
1995	44,4
1996	39,5
1997	43,3
1998	40,0
1999	47,8

Analizzando però l'andamento temporale (Grafico 1), possiamo notare come l'incremento dell'incidenza della patologia tra il 1989 e il 1999 non sia uniforme. Nonostante infatti un trend generale di incremento, l'intervallo di tempo considerato è caratterizzato da continui incrementi e decrementi annuali dell'incidenza.

Grafico1: Andamento grafico della variazione nel tempo del tasso di incidenza del T1D in Sardegna dal 1989 al 1999



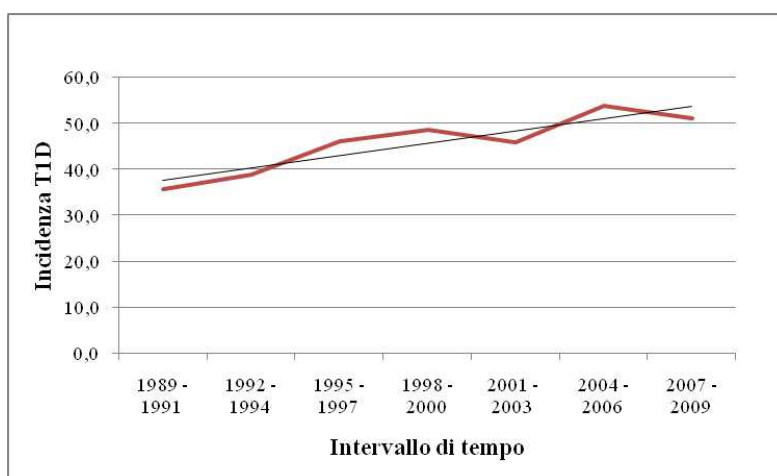
Sulla base di dati più recenti si nota come l'incremento del tasso di incidenza del T1D caratterizzi anche il decennio successivo. I risultati ottenuti da Bruno et al. (2013), oltre a confermare il trend di crescita per l'intervallo di tempo 1989-1999, mostrano un trend di crescita dell'incidenza della malattia anche per il periodo 1998-2009 (Tabella3). L'incidenza aumenta infatti da 48,5 casi per 100.000 persone riscontrati nel biennio 1998-2000, a 51,0 stimati per il biennio 2007-2009.

Tabella 3: Andamento temporale del tasso di incidenza del T1D in Sardegna dal 1989 al 2009 (da Bruno et al., 2013, modificata).

Intervallo di tempo	Tasso di incidenza T1D
1989 - 1991	35,8
1992 - 1994	38,9
1995 - 1997	46,1
1998 - 2000	48,5
2001 - 2003	45,8
2004 - 2006	53,7
2007 - 2009	51,0

Anche in questo caso dall'analisi dell'andamento temporale dell'incidenza (Grafico 2) si osserva un incremento non uniforme (Bruno et al., 2013)

Grafico 2: Andamento grafico della variazione nel tempo del tasso di incidenza del T1D in Sardegna dal 1989 al 2009.



L'incidenza infatti dopo aver subito un incremento continuo dal biennio 1989-1991 al biennio 1998-2000 diminuisce per il biennio 2001-2003, per il quale si riscontrano 45,8 casi per 100.000 persone, valore inferiore ai valori stimati per i due bienni precedenti (1995-1997 e 1998-2000). Successivamente, dopo aver raggiunto il valore di picco di 53,7 per il biennio 2004-2006, l'incidenza diminuisce nell'ultimo periodo di tempo in esame. Inoltre, il suo valore per l'intero periodo 1989-2009 risulta essere il secondo valore al mondo. Con 44,8 casi per 100.000 persone tra i 0-14 anni, la Sardegna presenta infatti un'incidenza di T1D più bassa solo di quella riscontrata in Finlandia (Bruno et al. 2013). A livello mondiale, dai dati a disposizione non si nota una importante differenza tra i valori di incidenza della patologia riscontrati nei maschi rispetto a quelli relativi al sesso femminile (The DIAMOND Project Group 2006). Per quanto riguarda l'Italia invece, il T1D risulta essere più diffuso tra i maschi ma con variazioni di incidenza minime fatta eccezione per la Sardegna (Carle et al., 2004). In Sardegna appunto tale variazione è fortemente marcata e l'incidenza della malattia è nettamente più elevata nel sesso maschile rispetto al sesso femminile (Carle et

al., 2004). Dati più recenti confermano tale tesi e mostrano come in Sardegna l'incidenza sia pari a 50,6 casi per 100.000 persone per quanto riguarda i maschi, contro i 38,7 casi per 100.000 persone relativi al sesso femminile (Bruno et al., 2013). Gli stessi autori forniscono inoltre i risultati di un'analisi relativa al calcolo dell'incidenza in relazione a differenti fasce d'età (Tabella 4).

Tabella 4: Incidenza del T1D in Sardegna per fasce di età per il periodo di tempo 1989-2009 (da Bruno et al., 2013, modificata).

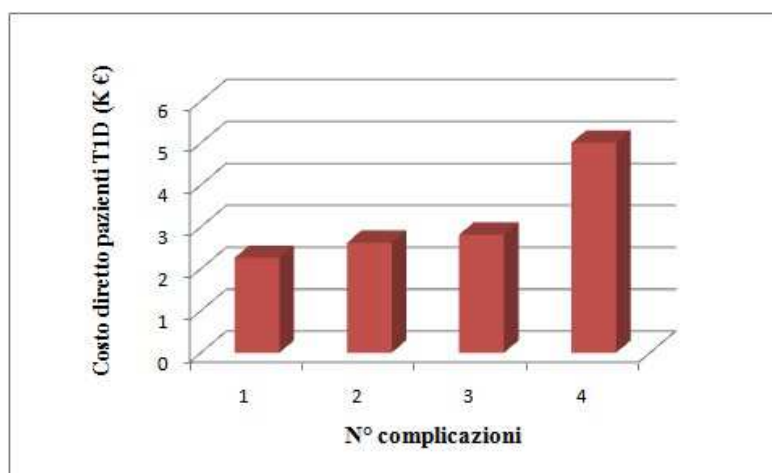
Fasce d'età	Tasso di incidenza T1D
0 - 2	35,2
3 - 5	41,2
6 - 8	46,6
9 - 11	54,4
12 - 14	44,7

Dai dati in tabella inoltre, i bambini di età compresa tra i 9 e gli 11 anni risultano essere i più colpiti dalla patologia.

Costo della Sanità in Italia per il T1D.

Dato l'elevato numero di pazienti e considerando che tale patologia può causare gravi complicazioni che spesso conducono alla morte del paziente, è facile immaginare come il costo economico a carico del Sistema Sanitario Nazionale risulti essere di notevole entità. Se prendiamo in considerazione una generica patologia tale costo può essere classificato in costi diretti e in costi indiretti. Nello specifico, i costi diretti si differenziano a loro volta in *costi diretti sanitari* (assistenza ospedaliera, ricoveri, farmaci, visite specialistiche, analisi di laboratorio, ecc.) e in *costi diretti non medici* (assistenza domiciliare, sedie e letti speciali ecc.) (Garattini et al., 2004; Franciosi et al., 2013). I costi indiretti invece sono rappresentati da tutti costi relativi alla perdita di produttività dovuta all'assenza dei pazienti e dei loro familiari dal luogo di lavoro (Franciosi et al. 2013). Considerando la totalità dei pazienti di DM al 2010 il costo diretto medio in Italia ammontava a circa 2756 €/anno per paziente e il costo totale ammontava a 9 miliardi di euro annui (CINECA - SISS 2011). L'entità del costo totale, somma dei costi diretti ed indiretti, varia a seconda della gravità delle complicazioni alle quali i pazienti di DM sono soggetti. Prendendo in esame il T1D (Franciosi et al., 2013), ciò è particolarmente evidente per quanto riguarda i costi diretti (Grafico 3).

Grafico 3: Costi diretti annui per paziente T1D in Italia in funzione del numero di complicazioni.



Da tale studio emerge che al 2006 il costo diretto medio annuo per paziente di T1D era pari a 3176 €.

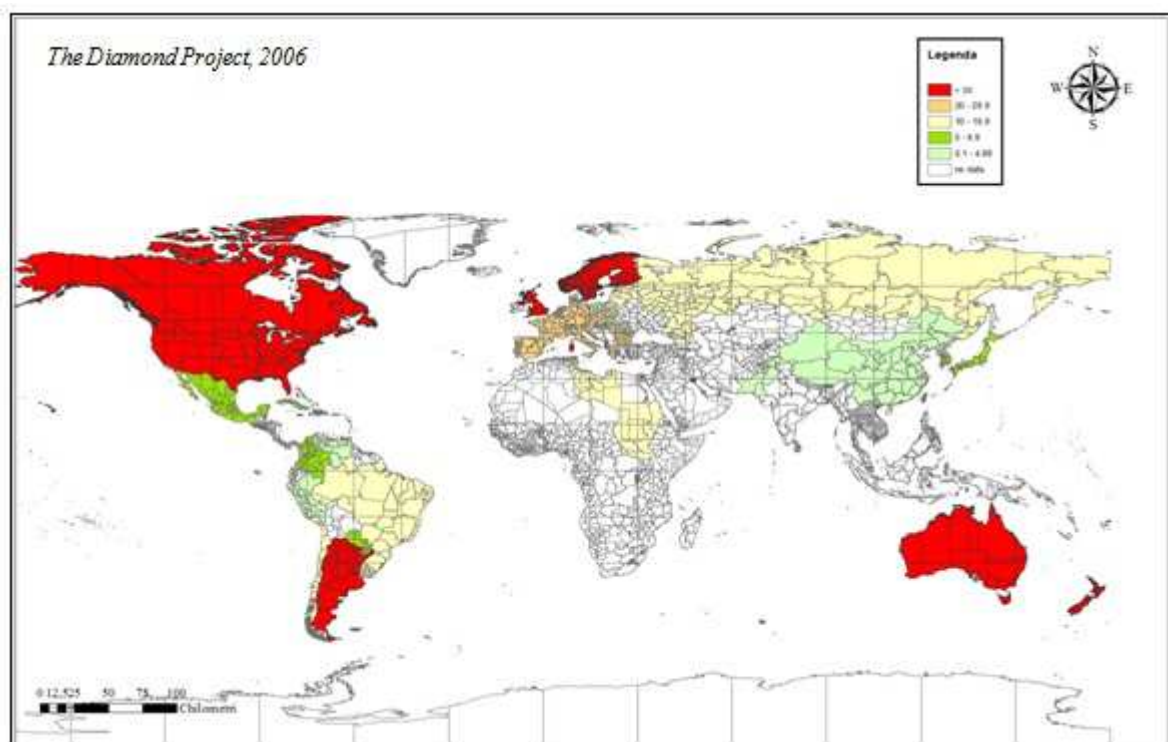
Epidemiologia del T1D

Il rapido aumento di incidenza a livello mondiale negli ultimi 20-25 anni ha contribuito al diffondersi dell'ipotesi per la quale il T1D sia una patologia la cui eziologia si debba ricondurre verso più fattori scatenanti. Secondo quanto sostenuto da vari autori, l'aspetto genetico rappresenterebbe una condizione necessaria ma non sufficiente a giustificare l'insorgenza della malattia (Kaprio et al., 1992 ; Rytönen et al., 2003). Per questo motivo, sono divenuti sempre più frequenti gli studi scientifici mirati all'analisi del ruolo di vari fattori, sia ambientali sia inerenti lo stile di vita della popolazione, nel processo di iniziazione o di progressione del T1D. Tali fattori, così come la loro possibile correlazione con la patologia, vengono descritti nel presente paragrafo, al fine di fornire un quadro generale in relazione alle attuali conoscenze.

Radiazione solare, vitamina D e latitudine

A livello mondiale sia l'incidenza del T1D sia l'incidenza della MS, come verrà trattato in seguito, tendono ad aumentare all'aumentare della latitudine (Mathieu and Badenhop, 2005; Ascherio and Munger, 2007), come mostrato in Figura 2.

Figura 2: Distribuzione dell' incidenza di T1D nel mondo (elaborazione dei dati pubblicati da The Diamond Project Group, 2006)

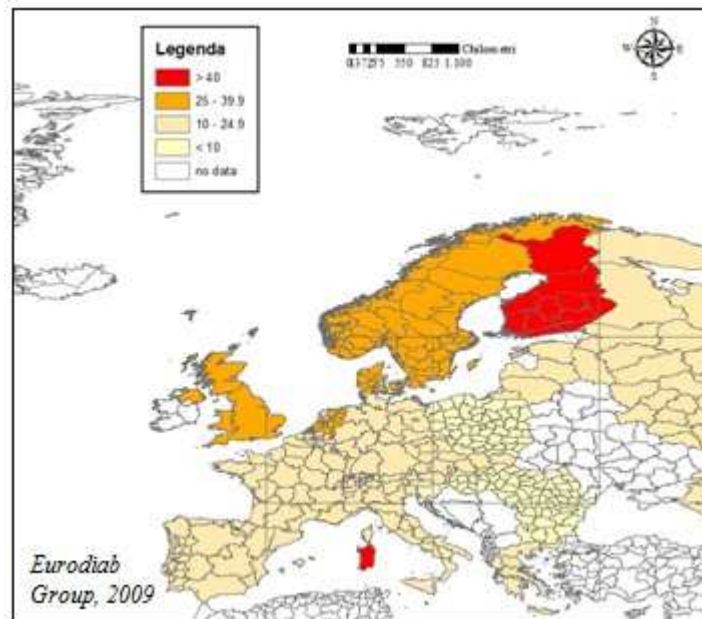


A sua volta la latitudine risulta essere un fattore determinante del livello di irraggiamento solare alla quale gli individui sono soggetti. Maggiore è la latitudine e minore è il grado di esposizione alle radiazioni ultraviolette (Mohr et al., 2008; Van Belle et al., 2013), le quali risultano essere per l'organismo la fonte primaria di produzione di vitamina D (Adams et al., 1982; Teruskin et al. 2010). Fonti minori attraverso le quali l'organismo riceve un apporto di vitamina D sono invece il latte intero fortificato e i suoi derivati, le uova ed il pesce (salmone, sardine e tonno).

Secondo quanto sopra riportato, ad un incremento di latitudine corrisponderebbe una maggiore incidenza del T1D dovuta a molteplici fattori scatenanti, tra i quali un deficit di vitamina D. Tale andamento appena descritto è valido per entrambi gli emisferi ma risulta essere più marcato per l'emisfero boreale.

Prendendo in esame la distribuzione dell'incidenza del T1D in Europa (Figura 3) possiamo notare come la Sardegna rappresenti un'eccezione in quanto, pur essendo situata a latitudine inferiori, essa presenta un tasso di incidenza superiore a tutti i Paesi Scandinavi eccetto la Finlandia.

Figura 3: Distribuzione dell'incidenza di T1D in Europa (elaborazione dei dati pubblicati da Eurodiab Group, 2009).



Considerando invece l'emisfero australe, variazioni di incidenza della patologia in relazione della variazione di latitudine sono state riscontrate in Australia (Staples et al., 2013).

Sono numerosi gli studi dai quali emerge il potenziale ruolo della vitamina D nella patogenesi e nella prevenzione del T1D. Un elemento rispondente alla vitamina D, il VDR (Vitamin D Response) è presente nelle cellule β - pancreatiche e, per tale motivo, è essenziale per la corretta secrezione dell'insulina (Norman et al., 1980). Da uno studio condotto in laboratorio da Giulietti et al. (2004) su un modello animale emerge come un deficit di vitamina D durante l'infanzia accelera la comparsa del T1D. La valutazione del ruolo della vitamina D nell'uomo in relazione alla patologia è stato invece oggetto di studio da parte di Chiu et al. (2004), i cui risultati mostrano come la carenza di vitamina D nell'organismo rappresenti un fattore di rischio per quanto riguarda il DM e le sindromi metaboliche in generale. Questo risultato trova numerosi riscontri in letteratura. Dall'analisi eseguita infatti da Svoren et al. (2009), dei 128 giovani pazienti di T1D esaminati, solamente il 25% di essi presenta livelli di vitamina D sufficienti (30 ng/ml). Un apporto inadeguato di vitamina D potrebbe quindi comportare alterazioni nel processo di produzione e/o regolazione dell'insulina. Secondo quanto emerge da vari studi (The EURODIAB Study Group, 1999; Harris, 2005; Dong et al., 2013) un supplemento di vitamina D all'interno della dieta potrebbe essere un fattore importante di prevenzione contro la malattia. L'utilizzo in particolare di olio di fegato di merluzzo da parte di madri durante la gravidanza rende più basso il rischio di insorgenza del T1D per i figli (Steen et al., 2000; 2003). Inoltre, sulla base della ricerca sviluppata da Hyponen et al. (2001), tramite un supplemento regolare di vitamina D alla

dose raccomandata di 50 µg per giorno durante l'infanzia è possibile ridurre il rischio di sviluppare la patologia.

Latte vaccino e T1D

L'ipotesi secondo la quale il consumo di latte vaccino, ed in particolare delle proteine in esso contenute, rappresenti un fattore di rischio verso l'insorgenza del T1D è stata oggetto di numerosi studi nel corso del tempo e risulta ancora oggi fonte di discussione. I risultati ottenuti nel 1990 da Scott mostrano una forte correlazione positiva ($r = 0,86$; $P\text{value} = 0,01$) tra il consumo di latte vaccino non fermentato e l'incidenza di T1D in 13 Paesi. Secondo tale ipotesi, confermata e rafforzata da Dahl-Jorgensen et al., (1991) la variazione di incidenza del T1D nel mondo può essere spiegata dal differente consumo di latte vaccino. In particolare, i bambini ai quali viene somministrato il latte vaccino in sostituzione del latte materno presentano un rischio di insorgenza della patologia superiore rispetto ai bambini allattati con il latte materno (Gerstein 1994; Norris & Scott 1996). La possibile eliminazione del latte vaccino dalla dieta dei neonati è alla base del progetto TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) i cui risultati saranno disponibili tra il 2016 e il 2017 (Krischer & TRIGR Study Group, 2007; Akerblom et al., 2011).

Infezioni batteriche e virali

Numerosi agenti infettivi come batteri e virus sono stati nel tempo associati all'insorgenza del T1D. Tra questi vi sono: Enterovirus e Coxsackievirus (Helfand et al., 1995; Rovainen et al., 1998 e 2000; Hyoty, 2002; Jaeckel et al., 2002; Oikarinen et al., 2012; Lin et al., 2014), Cytomegalovirus (Pak et al., 1988; Hiltunen et al., 1995), van der Werf et al., 2003), Rotavirus (Honeyman et al., 2000; Blomqvist et al., 2002), Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis MAP (Dow, 2006; Sechi et al., 2008), Streptomyces (Hettiarachchi et al., 2004).

Metalli pesanti e T1D

Da recenti studi è emerso che il DM e valori anomali nel sangue di determinati elementi potrebbero essere tra loro correlati. Ad esempio, basse concentrazioni di Cr si ipotizza possano causare stress ossidativo, contribuire all'incremento del livello di glucosio nel sangue (Anderson et al., 1997), e sono state riscontrate da più autori nel sangue (Adewumi et al., 2007; Kazi et al., 2008; Karagun et al., 2012; Forte et al., 2013) e nei capelli (Kazi et al., 2008) di pazienti affetti da T1D e T2D. Anomalie in Mn potrebbero alterare la corretta secrezione dell'insulina (Korc, 1983) e deficienze in Mn nel sangue di pazienti di T1D sono state riscontrate in vari studi (Adewumi et al., 2007; Karagun et al., 2012; Forte et al., 2013). Oltre che per gli elementi di cui sopra, dalla letteratura emergono possibili correlazioni tra la patologia e valori deficitari nel sangue anche per quanto riguarda Mg (Everett & King, 2006; Salmonowicz et al., 2014; Lin et al., 2015a), Ni (Forte et al., 2013), Se (Ruiz et al., 1998; Bleys et al., 2007), Cu e Zn. In particolare per quanto riguarda Cu e Zn, un loro deficit è stato associato sempre con più convinzione all'insorgenza del T1D. Entrambi gli elementi sono infatti coinvolti in vari processi metabolici e funzioni cellulari all'interno dell'organismo e, più in particolare, risultano essere coinvolti nel processo di secrezione dell'insulina (Kelleher et al., 2012; Lee et al., 2013; Li et al., 2015b). Inoltre bassi tenori di questi elementi nelle acque potabili sono stati associati all'elevata incidenza della patologia (Stene et al., 2002; Samuelsson et al., 2011) mentre, da uno studio simile condotto in Inghilterra e sempre in relazione alle acque potabili, emergono bassi tenori in concentrazione di Zn e Mg (Zhao et al., 2001). Infine l'esposizione ad As dovuto all'utilizzo di acque potabili potrebbe invece rappresentare un incremento del rischio di insorgenza della malattia (Del Razo et al., 2011).

Inoltre, dallo studio condotto da Valera et al. (2014), si evince una correlazione positiva e significativa tra la patologia e le concentrazioni di Ba e Na in campioni di suoli e sedimenti fluviali. Tale associazione, la quale sembrerebbe quindi indicare un ruolo predisponente di Ba e Na nell'insorgenza della malattia, è stata

confermata da vari autori (Purdey, 2004; Yosef et al., 2013; Wu et al., 2013; Farez et al., 2014). Sempre da quanto è emerso dai risultati mostrati da Valera et al. (2014), ambienti caratterizzati da rocce sialiche e/o da rocce generatesi in seguito a fenomeni di anatessi di sedimenti evaporitici potrebbero risultare essere predisponenti verso l'insorgenza della patologia.

Epidemiologia del T1D in Sardegna

Data l'elevata incidenza della patologia, in Sardegna risultano essere numerosi gli studi epidemiologici presenti in letteratura (Songini & Lombardo, 2010). Al fine di comprendere meglio l'andamento temporale dell'incidenza del T1D in Sardegna nel corso del XX secolo sono stati utilizzati i registri militari relativi alle visite di leva (Songini et al., 1993). I risultati di tale studio mostrano che tra i bambini nati negli anni '30 e quelli nati negli anni '60, la prevalenza della patologia in Sardegna abbia subito un incremento di 29 volte. Inoltre l'incidenza del T1D tra i bambini nati fuori dalla Sardegna ma da genitori sardi risulta essere in linea con l'incidenza del T1D tra i bambini nati in Sardegna e differente dall'incidenza riscontrata nella regione di migrazione (Muntoni et al., 1997; Calori et al., 1998; Tenconi et al., 1999 e 2009).

Inoltre, Casu et al. (2000), hanno condotto uno studio mirato alla valutazione dell'eventuale correlazione tra la concentrazione di nitrati nelle acque potabili e l'incidenza del T1D in Sardegna, i cui risultati sembrano indicare come queste due variabili non siano tra loro correlate. Infine è importante sottolineare che per quanto concerne il progetto TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) citato in precedenza, più della metà dei casi italiani risultano essere relativi alla Sardegna. I risultati del progetto saranno disponibili tra il 2016 e il 2017 ma l'ipotesi alla base del progetto stesso non è stata per il momento confermata (Meloni et al., 1997).

2.3 La Sclerosi Multipla

La sclerosi multipla (MS) è una malattia neurodegenerativa cronica che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata dal processo di demielinizzazione per il quale la guaina mielinica che ricopre gli assoni delle fibre nervose viene progressivamente distrutta (Noseworthy et al., 2000). Generalmente la MS è più frequente nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (Correale et al., 2013) e colpisce i giovani adulti tra i 20 e i 40 anni (Pugliatti et al., 2006a). Si tratta in particolare di una patologia complessa le cui cause, non ancora del tutto accertate, potrebbero essere attribuibili ad un'interazione tra fattori genetici ed ambientali (Ascherio & Munger, 2007a, 2007b; Pugliatti et al., 2008a), con questi ultimi che rappresenterebbero un fattore predominante (Lauer, 2010).

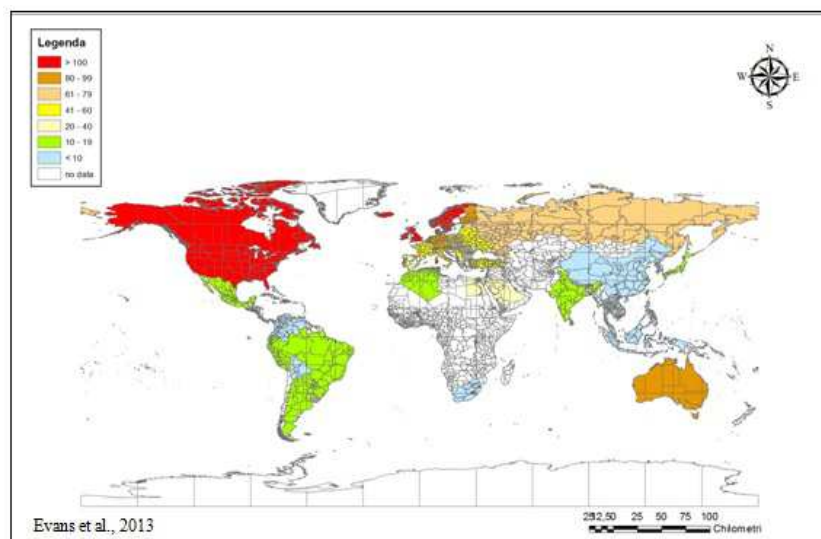
Dal punto di vista genetico sono state riscontrate varie associazioni tra diverse varianti geniche e la patologia. Ad esempio nelle popolazioni caucasiche è stato appurato come la presenza determinate varianti MHC (Major Histocompatibility Complex), ed in particolare dell'aplotipo HLA-DRB1*15.01, rappresenterebbe il principale fattore di rischio legato all'insorgenza della malattia (The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2012). Per quanto riguarda la Sardegna, è stata riscontrata una forte correlazione tra la patologia e 5 aplotipi del gene HLA-DRB1 (Cocco et al., 2013).

La predisposizione genetica però, come già accennato nel capitolo introduttivo, contribuisce a spiegare solo parzialmente le variazioni geografiche e temporali di incidenza della malattia (Ascherio & Munger, 2007a). In riferimento a ciò infatti, studi mirati all'analisi della distribuzione geografica della MS (incidenza e prevalenza) in popolazioni migranti prima dei 15 anni di età, hanno supportato l'ipotesi per la quale i fattori ambientali risultano essere coinvolti nella patogenesi della malattia (Ascherio & Munger, 2007a). Gli stessi autori concludono affermando che popolazioni migranti da aree ad alto rischio verso aree a rischio più basso riducono il rischio di insorgenza della MS (Ascherio & Munger, 2007b). Tuttavia, non sono ancora stati individuati specifici fattori ambientali collegati in maniera certa con la patogenesi della malattia.

Diffusione della MS a livello globale, nazionale e regionale

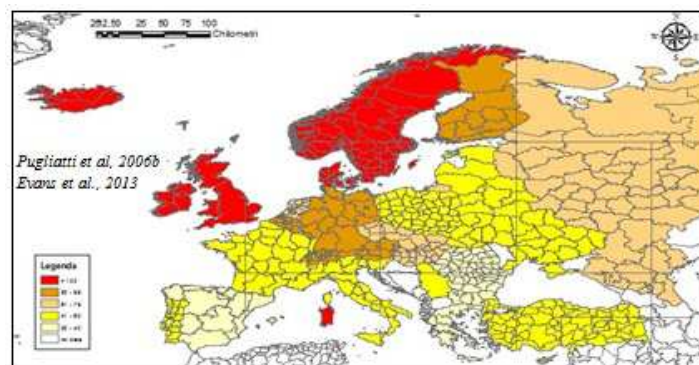
Da recenti stime è emerso che il numero di pazienti di MS nel mondo è aumentato tra il 2008 ed il 2013 da 2,1 milioni di persone a 2,3 milioni (Multiple Sclerosis International Federation, 2013). La MS è presente purtroppo in tutti i continenti ma la sua frequenza varia considerevolmente a seconda dell'area geografica considerata. A differenza di quanto visto per il T1D, per la MS a livello internazionale gli studi finalizzati all'analisi della prevalenza della patologia sono maggiori rispetto a quelli inerenti l'incidenza (Evans et al., 2013). Sulla base dei dati forniti da Evans et al. (2013), dalla Figura 4 possiamo notare come i Paesi con una maggiore prevalenza di MS sono Canada e Stati Uniti per quanto riguarda il Nord America, ed i Paesi Scandinavi, Regno Unito, Islanda e la Sardegna per quanto concerne il continente europeo. Anche nel caso della MS infatti, la Sardegna presenta una elevata diffusione della malattia. Inoltre, come già visto per il T1D, la prevalenza della MS diminuisce al diminuire della latitudine, in particolare nell'emisfero boreale, fatta eccezione proprio per la Sardegna. La correlazione tra la carenza di vitamina D e la MS verrà trattata in seguito.

Figura 4: Prevalenza della MS nel mondo (elaborazione dei dati pubblicati da Evans et al., 2013).



Per quanto riguarda l'Europa (Pugliatti et al., 2006b; Evans et al., 2013), la prevalenza della patologia varia da valori molti bassi per Paesi come Malta, Albania e Macedonia, a valori tra i più alti al mondo per paesi come Islanda, Svezia, Regno Unito e Norvegia (Figura 5).

Figura 5: Prevalenza della MS in Europa (elaborazione dei dati pubblicati da Pugliatti et al., 2006b; Evans et al., 2013).



In alcuni Stati però, la diffusione della patologia varia sensibilmente al variare della regione geografica. E' il caso infatti della Sardegna, per la quale la prevalenza di MS è fortemente più elevata rispetto alle altre regioni italiane, della Scozia rispetto al resto del Regno Unito e delle aree più settentrionali della Norvegia (Pugliatti et al., 2006b).

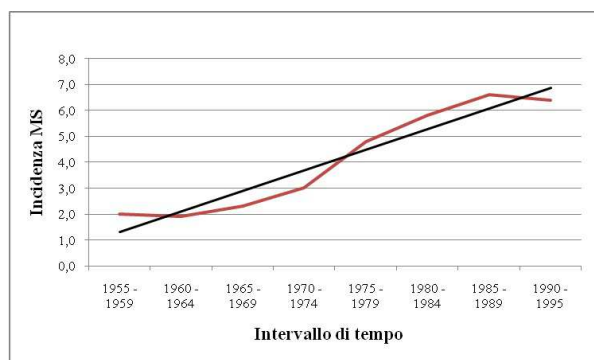
Per quanto riguarda la Sardegna, in letteratura sono presenti vari studi relativi all'andamento temporale dell'incidenza della malattia, ma nessuno di esso prende in considerazione l'intero ambito regionale. Gli studi svolti nel corso degli anni infatti si riferiscono ad aree territoriali ristrette che coincidono con i limiti provinciali. Analizzando l'andamento dell'incidenza nel tempo si nota come negli ultimi 50 anni la diffusione della patologia risulti essere aumentata di 5-6 volte. Spiegazione solo parziale di tale incremento è dovuta alla modifica dei criteri diagnostici. Dai dati pubblicati da Granieri et al. (2000) relativi alla provincia di Nuoro (Tabella 5) il tasso di incidenza subisce un notevole incremento dai 2 casi per 100.000 persone per il periodo 1955-1959 ai 6,4 per il periodo 1990-1995.

Tabella 5: Andamento temporale del tasso di incidenza della MS nella Provincia di Nuoro dal 1955 al 1995 (da Granieri et al., 2000)

Intervallo di tempo	Tasso di incidenza MS
1955 - 1959	2,0
1960 - 1964	1,9
1965 - 1969	2,3
1970 - 1974	3,0
1975 - 1979	4,8
1980 - 1984	5,8
1985 - 1989	6,6
1990 - 1995	6,4
1955 - 1995	4,1

L'incidenza complessiva relativa all'intero intervallo di tempo considerato è pari a 4,1 casi per 100.000 persone e, come indicato nel Grafico 4, nell'ultimo periodo considerato (1990-1995) l'incidenza decresce rispetto all'intervallo precedente (1985-1989) denotando un'apparente diminuzione nella frequenza della malattia. La mancanza però di dati più recenti rende difficile capire se effettivamente l'incidenza della MS sia diminuita negli anni successivi. Per la provincia di Nuoro inoltre, la prevalenza della MS al 31/12/1994 era pari 151,9 casi per 100.000 persone (Granieri et al., 2000).

Grafico 4: Andamento grafico della variazione nel tempo del tasso di incidenza della MS nella Provincia di Nuoro dal 1955 al 1995



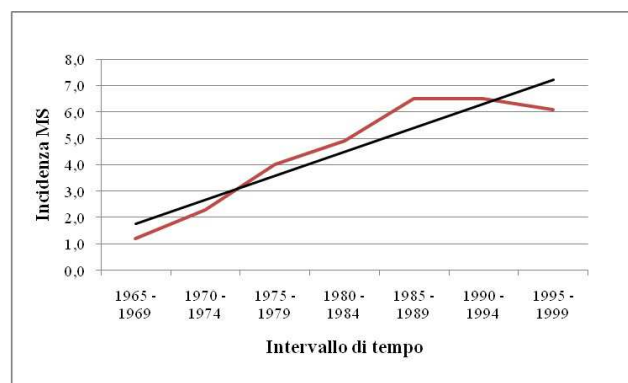
Considerando l'intervallo di tempo 1965-1999 (Tabella 6) il tasso di incidenza per la provincia di Sassari è pari a 4,6 casi per 100.000 persone (Pugliatti et al., 2005). Come da quanto visto per la provincia di Nuoro, anche per la provincia di Sassari, l'incidenza della malattia ha registrato un aumento sensibile dal primo intervallo di tempo considerato al più recente.

Tabella 6: Andamento temporale del tasso di incidenza della MS nella Provincia di Sassari dal 1965 al 1999 (da Pugliatti et al., 2005).

Intervallo di tempo	Tasso di incidenza MS
1965 - 1969	1,2
1970 - 1974	2,3
1975 - 1979	4,0
1980 - 1984	4,9
1985 - 1989	6,5
1990 - 1994	6,5
1995 - 1999	6,1
1965 - 1999	4,6

L'incidenza infatti dopo un continuo aumento passa da 1,2 (1965-1969) a 6,5 (1990-1995) per poi decrescere leggermente tra il 1995 e il 1999 (Grafico 5).

Grafico 5: Andamento grafico della variazione nel tempo del tasso di incidenza della MS nella Provincia di Sassari dal 1965 al 1999



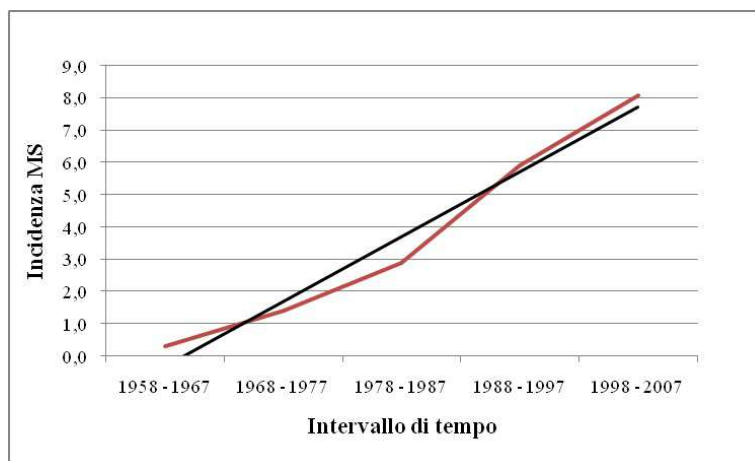
I dati di incidenza più recenti a nostra disposizione sono quelli che fanno riferimento alla provincia di Carbonia-Iglesias, sia per quanto riguarda l'incidenza della patologia sia per la sua prevalenza. In questo caso l'incidenza della MS risulta essere notevolmente in aumento negli anni (Tabella 7) in modo continuo (Cocco et al., 2011).

Tabella 7: Andamento temporale del tasso di incidenza della MS nella Provincia di Carbonia-Iglesias dal 1958 al 2007 (da Cocco et al., 2011).

Intervallo di tempo	Tasso di incidenza MS
1958 - 1967	0,3
1968 - 1977	1,4
1978 - 1987	2,9
1988 - 1997	5,9
1998 - 2007	8,1
1958 - 2007	3,7

Infatti, a differenza di quanto emerso dagli studi precedenti, non si registra un decremento del valore di incidenza nell'ultimo intervallo di tempo considerato (Grafico 6). Tale andamento potrebbe significare un ulteriore incremento negli anni seguenti dell'incidenza della patologia.

Grafico 6: Andamento grafico della variazione nel tempo del tasso di incidenza della nella Provincia di Carbonia - Iglesias dal 1958 al 2007



Infine, per la provincia di Carbonia-Iglesias, in letteratura sono disponibili anche due dati relativi alla prevalenza della patologia (Tabella 14) al 31/12/2007, pari a 138,8 casi per 100.000 persone (Cocco et al., 2011), e al 31/07/2009, pari a 210 (Sardu et al., 2012).

Tabella 8: Prevalenza della MS nella provincia di Carbonia – Iglesias (da Cocco et al., 2011; Sardu et al., 2012).

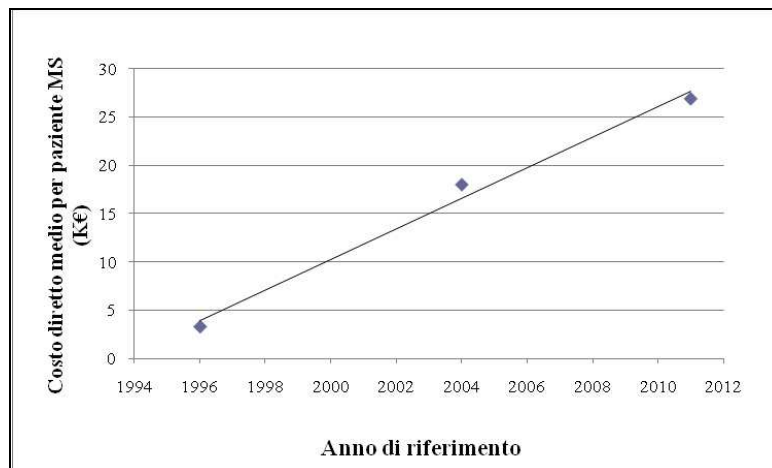
Intervallo di tempo	Prevalenza MS
31/12/2007	138,8
31/07/2009	210,0

Costo della Sanità in Italia per la MS

La spesa economica relativa alla MS è rappresentata dalla somma di costi diretti ed indiretti funzione del livello di disabilità dovuto al progredire della malattia (Amato et al., 2002). In particolare, i costi diretti comprendono sia le spese ospedaliere (ricoveri, farmaci, analisi e visite specialistiche) sia le spese non ospedaliere (trasporto, servizi e assistenza domiciliare), mentre nel computo dei costi indiretti vengono considerate le spese relative alla perdita di produttività dovuta all'assenza dal luogo di lavoro del paziente e dei suoi familiari (Patti et al., 2011).

A partire dai primi anni del XXI secolo, a livello mondiale, i costi diretti annui per paziente hanno subito un incremento vertiginoso. Tale incremento, riscontrato anche in Italia, è dovuto all'introduzione di una nuova classe di farmaci, denominati DMDs (Disease Modifying Drugs), deputati a rallentare il decorso della patologia (Patti et al., 2011). Di conseguenza, i costi diretti annui per paziente, stimati in 3297 € nel 1996 (Kobel and Pugliatti, 2005) hanno subito un aumento di circa cinque volte in seguito alla disponibilità dei nuovi farmaci. Nel 2004 infatti, i costi diretti annui per paziente ammontavano a 18030 € (Patti et al., 2011) mentre, da studi più recenti, emerge come al 2011, tali costi erano pari a 26.943€ (Grafico 7).

Grafico 7: Andamento costo diretto medio annuo per paziente MS in Italia.



Secondo quanto risulta dallo studio condotto da Pugliatti et al. (2008b), il costo totale medio annuo nel 2004 era pari a 34.082 € per paziente mentre, da quanto indicato recentemente da Ponzio et al. (2013), tale costo ha subito un ulteriore incremento (Grafico 8) essendo pari a 37.948 € per paziente nel 2011, ripartiti in 26.564 €, in relazione al costo diretto, e 11.384 € relativamente al costo indiretto (Grafico 9).

Grafico 8: Andamento nel tempo del costo totale annuo per paziente di MS.

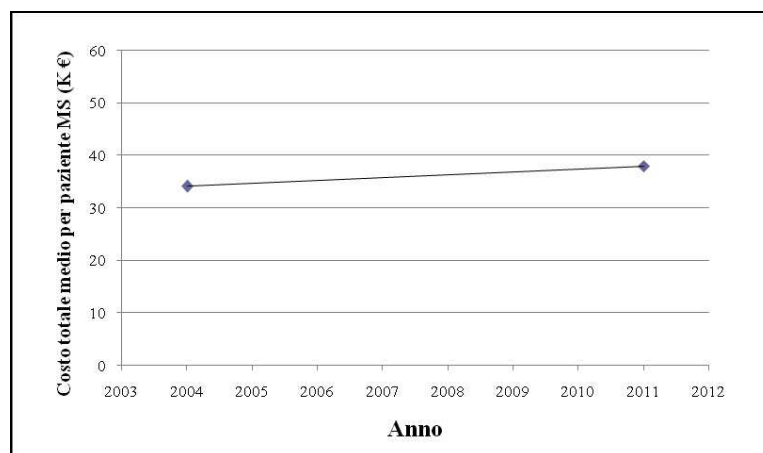
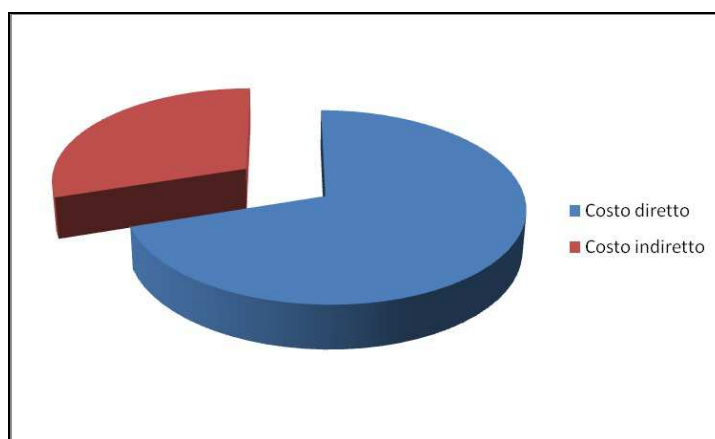


Grafico 9: Ripartizione del costo diretto ed indiretto medio per paziente MS al 2011 rispetto al costo totale.



Considerando poi i circa 68.000 pazienti presenti in Italia al 2011, la stima del costo totale annuo della patologia è pari $2.58 \cdot 10^9$ €.

Epidemiologia della MS

Analogamente a quanto esposto in precedenza per il T1D, anche per quanto riguarda la MS verranno di seguito descritti brevemente i principali fattori ambientali e sociali maggiormente deputati nel svolgere un ruolo nel processo di insorgenza e/o progressione della malattia.

T1D e MS presentano inoltre degli aspetti comuni. Si tratta infatti di due malattie che, oltre ad essere estremamente diffuse in Sardegna, rappresentano il risultato di un attacco autoimmune alle cellule β -pancreatiche, nel caso del T1D, ed al CNS), nel caso della MS. Inoltre è stata riscontrata un'associazione genetica tra le due patologie (Pitzalis et al., 2008), ed è stato stimato come la prevalenza del T1D sia di 5 volte più alta nei pazienti di MS (Marrosu et al., 2002).

Esposizione solare e vitamina D

La frequenza della MS aumenta generalmente all'aumentare della latitudine e, conseguentemente, al diminuire del livello di esposizione solare alla quale le popolazioni sono soggette. Quest'ultimo, così come segnalato per il T1D, è strettamente legato alla quantità di vitamina D prodotta dall'organismo. Il ruolo protettivo della vitamina D nella MS è stato forse il principale elemento di studio negli ultimi 20 anni. Il livello di vitamina D contenuto nell'organismo viene comunemente misurato attraverso la presenza della forma 25(OH)D nel sangue (Ascherio & Munger, 2007b) che quindi può essere considerata come *marker* per il rischio di insorgenza della malattia. Elevati livelli di 25(OH)D nel sangue corrispondono ad un decremento del rischio di sviluppo della MS (Ascherio & Munger, 2007b; Pugliatti et al., 2008a; Mandia et al., 2014; Mokry et al., 2015). Gli stessi autori concludono i propri studi affermando come un supplemento di vitamina D, attraverso il cibo e multivitaminici, sia un fattore determinante in fase di prevenzione della malattia, soprattutto in inverno e nei Paesi ad elevate latitudini. Inoltre, un supplemento di vitamina D porta un beneficio agli stessi malati di MS in quanto un suo deficit è fortemente associato con il grado di severità della patologia (Ascherio & Munger, 2007b).

Fumo

Da quanto emerge da studi recenti, il consumo di sigarette rappresenterebbe un fattore di rischio per la MS ma il meccanismo con il quale il fumo entra in gioco nello sviluppo della malattia risulta essere ancora sconosciuto (Pugliatti et al., 2008a; Ascherio & Munger, 2007b; Handel et al., 2011; O'Gorman et al., 2014).

Agenti infettivi

Numerose ricerche in relazione al ruolo delle infezioni nella patogenesi della MS sono state condotte nel corso degli anni, con risultati talvolta discordanti tra loro. Dagli studi disponibili in letteratura infatti vengono alla luce due differenti interpretazioni (Ascherio et al., 2007a).

Secondo la prima ipotesi, denominata *ipotesi dell'igiene*, esistono dei virus che se contratti in giovane età aumentano o decrementano il rischio di sviluppare la malattia mentre, secondo la seconda ipotesi, definita *ipotesi della prevalenza*, la patologia è causata da un determinato virus, non ancora individuato, maggiormente diffuso nei Paesi nei quali la malattia è più frequente. L'ipotesi dell'igiene è tra le due ipotesi quella che più viene tenuta in considerazione. Tra i fattori infettivi ritenuti coinvolti nello sviluppo della MS vi sono: *Chlamydia pneumoniae* (Yoshimura et al., 2014), *Helicobacter pylori* (Li et al., 2007; Mohebi et al., 2013; Yoshimura et al., 2014; Fabis Pedrini et al., 2015; Gavalas et al., 2015), MAP (Cossu et al., 2012; Frau et al., 2013, 2015), Epstein-Barr Virus (EBV) (Yoshimura et al., 2014). In particolare per quest'ultimo,

coloro che lo hanno contratto in età infantile presentano un rischio di sviluppare la malattia di un ordine di grandezza superiore rispetto a coloro che non sono venuti a contatto con il virus (Pugliatti et al., 2008a).

Fattori nutrizionali, ormoni e altri fattori

In generale gli studi mirati a valutare la relazione tra la dieta e la MS fanno riferimento quasi esclusivamente all'apporto di vitamina D inteso come fattore preventivo. I primi studi mirati a valutare la possibile associazione tra lo stato nutrizionale di una popolazione e la MS risalgono alla seconda metà del secolo scorso (Swank et al., 1952; Alter et al., 1974), dai cui risultati emergeva come diete ricche in acidi grassi saturi rappresentavano un fattore di rischio per la MS. Uno stato di cattiva nutrizione, misurato in genere tramite il livello di determinate proteine (albumina, transferrina, immunoglobulina, altre), risulta essere prevalente nei malati di MS rispetto ai pazienti di altre patologie croniche (Sorgun et al., 2014).

Gli ormoni sessuali rappresentano un altro fattore oggetto di studio da parte dei ricercatori (El-etr et al., 2005; Ascherio & Munger 2007b). In particolare da alcuni studi è emerso come l'attività della MS nel genere femminile, maggiormente suscettibile alla malattia rispetto a quello maschile, si attenui durante la gravidanza, periodo nel quale la produzione di determinati estrogeni risulta essere maggiore. Il ruolo benefico di tali ormoni è stato poi oggetto di analisi su modelli animali (Voskuhl et al., 2001).

Secondo quanto emerge dallo studio condotto da Benito-Leon et al., (2014) la predisposizione individuale ad episodi di ira è stata associata alla MS come un fattore predisponente mentre, le proprietà infiammatorie della cannabis rappresenterebbero un fattore protettivo (Kozela et al., 2013). Inoltre dai risultati ottenuti da Sajedi et al., (2012) l'elevata prevalenza della MS nel mondo potrebbe essere legata alla variabilità geomagnetica terrestre.

Stress ossidativo e metalli pesanti

Nella vita quotidiana l'uomo è continuamente esposto a radicali liberi prodotti sia dalla radiazione elettromagnetica sia dall'ambiente. I radicali liberi (ROS-Reactive Oxygen Species) hanno la capacità di modificare lo stato ossidativo all'interno delle cellule. Le cellule stesse hanno normalmente la capacità di contrastare tale meccanismo ma, quando la produzione di ROS eccede le capacità di difesa della cellula, si crea una situazione di disequilibrio definita stress ossidativo (OS-oxidative stress), potenziale causa di danni cellulari risultanti spesso la morte delle cellule. L'associazione tra OS e MS è stata oggetto di studio in modelli animali (Gilgun-Sherki et al., 2004). Anomalie in alcuni elementi essenziali possono aumentare il livello di OS e, di conseguenza, sono stati oggetto di studio in quanto potenzialmente coinvolti nello sviluppo della malattia. L'accumulo di elementi quali Cd, Cu, Fe e Pb, così come il deficit in Mg, Se e Zn in associazione con la MS sono stati oggetto di osservazione da parte di Johnson (2000). Elevati tenori in Fe nel sangue di 20 pazienti di MS sono stati riscontrati in Egitto in uno studio caso-controllo (Abo-Krysha et al., 2008). Il possibile ruolo predisponente del Fe nella MS è ulteriormente confermato dallo studio condotto da Stankiewicz et al., (2014).

Inoltre dalla correlazione tra dati di incidenza della MS in Europa e le concentrazioni di Ba e Na in campioni di suoli e sedimenti fluviali, elevati tenori in questi elementi sembrerebbero associati ad un incremento del rischio di onset della patologia (Valera et al., 2014) e, tale associazione, è stata confermata da vari autori (Purdey, 2004; Yosef et al., 2013; Wu et al., 2013; Farez et al., 2014). Inoltre, Valera et al. (2014), affermano che tale correlazione, più evidente nei campioni di tipo stream sediments rispetto a quelli di suolo, potrebbe indicare come ambienti predisponenti verso l'insorgenza della patologia quelli caratterizzati da litologie ricche in silice, da rocce generatesi in seguito a fenomeni di anidriti di sedimenti evaporitici.

2.4 I Disturbi dello Spettro Autistico

Con il termine Disturbi dello Spettro Autistico (ASDs) si intende comunemente un insieme complesso di patologie caratterizzate da deficit cognitivi, comportamentali e relazionali, che si manifestano nei primi anni di vita. Queste patologie, che precedentemente venivano considerate singolarmente sono: l'Autismo, la Sindrome di Asperger, il Disturbo disintegrativo dell'infanzia (Sindrome di Heller) e il Disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (American Psychiatric Association, 2013).

In generale si è osservato che tali disturbi sono 5 volte più frequenti nei bambini di sesso maschile (Center for Disease Control and Prevention – USA, 2014) e che si manifestano mediamente durante il secondo anno di vita. Inoltre l'aspetto genetico rappresenterebbe una condizione necessaria ma non sufficiente a giustificarne l'insorgenza. Attualmente, solo il 15% dei casi di ASDs si ritiene siano riconducibili a fattori genetici (American Psychiatric Association, 2013). Per quanto riguarda la Sardegna, i risultati ottenuti da Guerini et al.(2006) mostrano una correlazione tra due regioni geniche (HLA e 5-HTTLPR) e la suscettibilità a tali disturbi. Tuttavia, una relazione esaustiva dal punto di vista genetico che giustifichi lo sviluppo dei disturbi dello spettro autistico non è ancora stata ottenuta. Per tale motivo nel corso degli ultimi anni sono diventati frequenti gli studi mirati alla valutazione di vari fattori ambientali nello sviluppo di ASDs.

Diffusione dei ASDs a livello globale, nazionale e regionale

A livello mondiale la prevalenza di ASDs presenta valori molto diversi a seconda del Paese considerato (Elsabbagh et al., 2012). La prevalenza varia infatti dai 189 casi per 10.000 persone stimati in Corea del Sud (Kim et al., 2011) ai 13,2 casi per 10.000 persone riscontrati in Islanda (Magnusson et al., 2001) o ancora ai 1,4 casi per 10.000 persone stimati in Oman (Al-Farsi et al., 2010). In Europa paesi quali UK (Brugha et al., 2011) e Svezia (Gillberg et al., 2006) presentano la prevalenza più elevata rispettivamente pari a 98 e 80,4. La stessa UK, insieme con gli USA, risultano essere i Paesi per i quali in letteratura sono disponibili il più elevato numeri di studi relativi alla stima della prevalenza di ASDs. Negli USA, da studi recenti si evince che la prevalenza di ASDs sia di 110 casi per 10.000 persone ma, considerando studi più datati nel tempo, si nota come nel 1983 la prevalenza fosse stimata in 8 casi per 10.000 persone (Nassar et al., 2009). Per quanto riguarda l'Italia, gli unici dati di prevalenza a disposizione sono relativi alla Lombardia, per la quale sono stati stimati dai 4,5 ai 7 casi per 10.000 persone (<http://www.abautismo.it>), al Piemonte e all'Emilia Romagna per le quali la prevalenza nella fascia di età 6-10 anni è rispettivamente pari a 3,7 e 3,5 per 1000 persone (<http://www.superando.it/>).

Ragione principale per la quale negli ultimi 30 anni si è registrato un così forte aumento della prevalenza di ASDs è dovuta, secondo Rutter (2005), ai differenti criteri diagnostici utilizzati nel corso del tempo. Di conseguenza, i valori di prevalenza stimati in riferimento a pazienti ai quali il disturbo è stato diagnosticato con l'ausilio di criteri differenti da quelli in vigore attualmente, non sono tra loro confrontabili.

Costo dei Disturbi dello Spettro Autistico in Italia

Attualmente non vi sono studi in letteratura che ci aiutano a capire a quanto ammonta realmente il costo della Sanità in relazione ai malati di ASDs. In generale, possiamo affermare che il costo anche in questo caso è condizionato dal grado di severità della malattia. Si può presumere inoltre che il costo può essere particolarmente oneroso per quanto riguarda l'educazione dei bambini, in quanto devono avvalersi di figure fondamentali quali educatori o assistenti sociali (Knapp et al., 2009).

Epidemiologia dei Disturbi dello Spettro Autistico

Nel presente paragrafo verranno esposti i principali fattori ambientali che, da un'attenta analisi bibliografica, risultano essere connessi con lo sviluppo dei Disturbi dello Spettro Autistico. Tra i principali fattori ambientali oggetto di studio vi sono i metalli pesanti e vari composti chimici tra i quali pesticidi, erbicidi e gli idrocarburi policiclici aromatici (PAHs), sia in relazione ad un'esposizione pre-natale del feto, sia ad una esposizione nei primissimi mesi di vita.

Metalli pesanti e ASDs

Come già ampiamente discusso in precedenza in relazione alle altre patologie oggetto di questa tesi, alcuni elementi quali Cu, Fe, Mg, Se e Zn, risultano essere coinvolti in molteplici processi di fondamentale importanza per l'organismo. Alterazioni dei valori di tali ed altri elementi, essenziali in certe concentrazioni ma nocivi in tenori elevati o deficitari, possono comportare delle problematiche possibili causa dell'insorgenza di numerose malattie, tra le quali vi sono anche i ASDs (Hagmeyer et al., 2015).

Tra i principali elementi chimici la cui esposizione è ritenuta associata con i ASDs vi è il Hg ma, dai risultati presenti in letteratura si evince una certa discordanza tra coloro che affermano come esso sia un elemento predisponente e tra chi sostiene come il Hg non sia associato a tali disturbi. Vari autori (Mutter et al., 2005; Debes et al., 2006; Oken et al., 2008) sostengono come elevate concentrazioni di Hg, in particolare nella sua forma organica di metilmercurio (MeHg), possono causare deficit motori e cognitivi. D'altra parte però, i risultati ottenuti da Ip et al. (2004) e van Wijngaarden et al. (2013) mostrano che non vi è una significativa associazione tra l'esposizione a Hg, organico ed inorganico, e ASDs. Una correlazione non significativa è il risultato ottenuto anche da Abdullah et al. (2012) in relazione al tenore di Hg in campioni di smalto dentale di 84 bambini affetti da ASDs confrontati con un gruppo controllo. Tenori elevati di Cu, Hg, Pb e bassi valori di Se e Mg, sono stati riscontrati in campioni di capelli e unghie di pazienti affetti da ASDs (Lakshmi Priya et al., 2011). Alcuni elementi come Al, Cu, e Pb presentano una correlazione significativa con i diversi gradi di severità della patologia (Lakshmi Priya et al., 2011; Blaurock-Busch et al., 2012). Inoltre, mentre lo Zn risulta essere un fattore di rischio nell'onset della patologia, elementi quali Cr, I e Li sembrerebbero essere dei fattori protettivi (Adams et al., 2006).

Da studi condotti negli Stati Uniti emerge che l'esposizione già in utero a questi elementi nocivi presenti nell'aria è correlato con l'elevata incidenza di ASDs nel Paese (Windham et al., 2006; Volk et al., 2011; Roberts et al., 2013).

ASDs e composti chimici: pesticidi, PCB e PAHs

Numerosi studi concordano nel sostenere che sia i feti sia i neonati sono maggiormente suscettibili a determinate sostanze tossiche rispetto agli adulti. Di questo insieme di sostanze fanno parte: erbicidi, insetticidi e pesticidi, policlorobifenili (PCB) e PAHs. Esposizione prenatale o nei primi mesi di vita a questi agenti tossici è associata a deficit dello sviluppo (in termini di peso e lunghezza) e a deficit intellettuali e cognitivi (Grandjean et al., 2001; Perera et al., 2003; Roberts et al., 2007; Zeliger, 2013; De Felice et al., 2015).

Bibliografia

- Abdullah MM, Ly AR, Goldberg WA, Clarke-Stewart KA, Dudgeon JV, Mull CG, Christopher G, Chan TJ, Kent E, Mason AZ, Ericson JE. *Heavy metal in children's tooth enamel: Related to autism and disruptive behaviors?* Journal of Autism and Developmental Disorders 2012, 42 (6): 929 – 936.
- Abo-Krysha N, Rashed L. *The role of iron dysregulation in the pathogenesis of multiple sclerosis: an Egyptian study.* Multiple sclerosis 2008, 14 (5): 602 - 608.
- Adams JB, Holloway CE, George F, Quig D. *Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers.* Biological trace element research 2006, 110 (3): 193-209.
- Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. *Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin D deficient subjects.* The New England Journal of Medicine 1982, 306, 722 - 725.
- Adewumi MT, Njoku CH, Abubakar MK., Shetu RA, Bilbis LS. *Serum chromium, copper, and manganese levels of diabetic subjects in Katsina, Nigeria.* Asian Journal of Biochemistry 2007, 2 (4): 284–288.
- Akerblom HK, Krischer J, Virtanen SM, Berseth C, Becker D, Dupré J, Ilonen J, Trucco M, Savilahti E, Koski K, Pajakkala E, Fransiscus M, Lough G, Bradley B, Koski M, Knip M. *The trial to reduce IDDM in the genetically at risk (TRIGR) study: Recruitment, intervention and follow-up.* Diabetologia 2011, 54 (3): 627-633.
- Al-Farsi Y, Al-Sharbaty M, Al-Farsi O, Al-Shafae M, Brooks D, Waly M. *Brief report: prevalence of autistic spectrum disorders in the Sultanate of Oman.* Journal of Autism and Developmental Disorders 2010. DOI 10.1007/s10803-010-1094-8.
- Alter M Yamoore M, Harshe M. *Multiple sclerosis and nutrition.* Archives of Neurology 1974, 31:267–272.
- Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzeli S, Pitaro M, Reggio A, Trojano M. *The costs of multiple sclerosis : a cross-sectional , multicenter cost-of-illness study in Italy.* Journal of Neurology 2002, 249: 152 - 163.
- American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care 2010, 33 (supl.1): S62-S69
- American Psychiatric Association. *Diagnostical and statistical manual of mental disorders, fifth edition.* New School Libray 2013. ISBN 978-0-89042-554-1.
- Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. *Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose insulin variables in individuals with type II diabetic patients.* Diabetes 1997, 46: 1786–1791.
- Ascherio A, Munger K. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection.* Annals of Neurology 2007a, 61 (4): 288 - 299.
- Ascherio A, Munger K. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection.* Annals of Neurology 2007b, 61 (6): 504 - 513.
- Benito-León J., Labiano-Fontcuberta A., Mitchell A., Moreno-García S., Martínez-Martín P. *Multiple sclerosis is associated with high trait anger: a case-control study.* Journal of the neurological sciences 2014; 340 (1-2): 69 - 74.
- Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki H, Rabah T. *Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism.* Maedica 2012, 7 (1): 38 - 48.
- Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. *Serum selenium and diabetes in U.S. adults.* Diabetes Care 2007; 30 (4): 829- 834.
- Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, Vaarala O, Simell O, Knip M, Ilonen J. *Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life.* Clinical & Experimental Immunology 2002, 128 (3): 511–515.
- Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. *Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England.* Arch Gen Psychiatry. 2011, 68(5):459-466
- Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M. *More than 20 years of registration of type 1 diabetes in sardinian children: Temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth.* Diabetes 2013, 62 (10): 3542 - 3546.
- Calò CM, Varesi L, Memmi M, Mameli GE, Moral P, Vona G. *Analisi di 5 microsatelliti nelle tre maggiori isole del Mediterraneo Occidentale.* Antropo2001, 1: 7-19.
- Calori G, Gallus G, Bognetti E, Chiumello G. *Insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinian-heritage children living in Lombardy.* Lancet 1998, 351 (9098): 263 – 264.
- Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V. *Diabetes Incidence in 0 - to 14 - Year Age - Group in Italy.* Diabetes Care 2004, 27: 2790 - 2796.

- Casu A, Carlini M, Contu A, Bottazzo GF, Songini M. *Type 1 diabetes in sardinia is not linked to nitrate levels in drinking water*. Diabetes Care 2000, 23 (7): 1043 – 1044.
- Center for Disease Control and Prevention. *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010*. Surveillance Summaries 2014, 63:1-21.
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. The American journal of clinical nutrition 2004, 79 (5): 820 - 825.
- CINECA – Dipartimento Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità (SISS) – Osservatorio ARNO diabete. “Rapporto 2011”. Volume XVII - Collana Rapporti Arno ISBN 978-88-85980-60-0
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. *Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia*. Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (11): 1282 - 1289.
- Cocco E, Murru R, Costa G, Kumar A, Pieroni E, Melis C, Barberini L, Sardu C, Lorefice L, Fenu G, Frau J, Coghe G, Carboni N, Marrosu MG. *Interaction between HLA-DRB1-DQB1 Haplotypes in Sardinian Multiple Sclerosis Population*. PLoS ONE 2013, 8 (4): 1 - 12.7
- Correale J, Balbuena Aguirre ME, Farez MF. *Sex-specific environmental influences affecting MS development*. Clinical Immunology 2013, 149 (2): 176 - 181.
- Cossu D, Masala S, Cocco E, Paccagnini D, Frau J, Marrosu MG, Sechi L. *Are Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Epstein-Barr virus triggers of multiple sclerosis in Sardinia?* Multiple Sclerosis Journal 2012, 18 (8): 1181 - 1184.
- De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L, Calamandrei G. *Prenatal Exposure to a Common Organophosphate Insecticide Delays Motor Development in a Mouse Model of Idiopathic Autism*. PLoS ONE 2015, 10 (3): 1 - 19.
- Del Razo LM, García-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos EH, Sánchez-Peña LC, Currier JM, Drobná Z, Loomis D, Stýblo M. *Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico*. Environmental health 2011, 10 (1): 73 - 83.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. *Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies*. Nutrients 2013, 5 (9): 3551 - 3562.
- Dahl-Jørgensen KL, Joner G, Hanssen KF. *Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood*. Diabetes Care 1991, 14 (11): 1081 - 1083.
- Debes F, Budtz-jørgensen E, Weihe P, White R, Grandjean P. *Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years*. Neurotoxicology and Teratology 2006, 28: 363 - 375.
- Dow C. *Paratuberculosis and Type 1 diabetes Is this the trigger?* Medical Hypotheses 2006, 67 (4): 782 - 785.
- El-etr M, Vukusic S, Gignoux L, Achiti I, Baulieu EE, Confavreux C. *Steroid hormones in multiple sclerosis*. Journal of Neurological Sciences 2005, 233: 49 -54.
- Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Márcin C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. *Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders*. Autism Research 2012, 5 (3): 160-179.
- Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, Koch M, Makhani N, Morrow S, Fisk J, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T, Marrie R. *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the americas: A systematic review*. Neuroepidemiology 2013, 40 (3): 195 - 210.
- Everett C, King D. *Serum magnesium and the development of diabetes*. Nutrition 2006, 22 (6): 679.
- Fabis Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJT, James I., Burton J, Marshall BJ, Carroll WM, Kermod AG. *Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2015, 0: 1 - 5.
- Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. *Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; Epub 2014 Aug 28.
- Forte G, Bocca B, Peruzzu A, Tolu F, Asara Y, Farace C, Oggiano R, Madeddu R. *Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics*. Biological Trace Element Research 2013, 156 (1-3): 79 - 90.
- Franciosi M, Lucisano G, Amoretti R, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti, F, Morviducci L, Vitacolonna E, Nicolucci A. *Costs of treatment and complications of adult type 1 diabetes*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2013, 23 (7): 606 - 611.
- Frau J, Cossu D, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Melis M, Paccagnini D, Sardu D, Murru MR, Tranquilli S, Marrosu MG, Sechi L, Cocco E. *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and multiple sclerosis in Sardinian patients: epidemiology and clinical features*. Multiple sclerosis 2013, 19 (11): 1437 - 1442.
- Frau J, Cossu D, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Porcu G, Sardu D, Murru MR, Tranquilli S, Marrosu MG, Sechi L, Cocco E. *Role of interferon-beta in Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis antibody response in Sardinian MS patients*. Journal of the Neurological Sciences 2015, 349 (1-2): 249 - 250.

- Garattini L, Chiaffarino F, Cornago D, Coscelli C, Parazzini F. *Direct medical costs unequivocally related to diabetes in Italian specialized centers*. European Journal of Health Economics 2004, 5 (1): 15 - 21.
- Gavalas E, Kountaras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos S, Vlachaki E, Venizelos I, Tsipsios D., Deretzi G. *Relationship between Helicobacter pylori infection and Multiple sclerosis*. Annals of Gastroenterology 2015, 28: 1 - 4.
- Gerstein HC. *Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature*. Diabetes Care 1994, 17 (1): 13 - 19.
- Gillberg C, Cederlund M, Lamberg K, Zeijlon L. *Brief report: "the autism epidemic". The registered prevalence of autism in a Swedish urban area*. Journal of Autism and Developmental Disorders 2006, 36(3):429 - 435.
- Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. *The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy*. Journal of Neurology 2004, 251 (3): 261-268.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K., Van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. *Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice*. Diabetologia 2004, 47 (3): 451 - 462.
- Grandjean P, Weihe P, Burse V, Needham L, Storr-hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K., Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-jørgensen E, Keiding N, White RF. *Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7- year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins*. Neurotoxicology and Teratology 2001, 23: 305-317.
- Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Marchi D, Murgia SB, Ticca A, Pugliatti M, Murgia B, Rosati G. *The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province*. Neurology 2005, 55 (6): 842 - 848.
- Guerini F, Manca S, Sotgiu S, Tremolada S, Zanzottera M, Agliardi C, Zanetta L, Saresella M, Mancuso R, De Silvestri A, Fois ML, Arru G, Ferrante P. *A Family Based Linkage Analysis of HLA and 5-HTTLPR Gene Polymorphisms in Sardinian Children with Autism Spectrum Disorder*. Human Immunology 2006, 67 (1-2): 108-117.
- Hagmeyer S, Mangus K, Boeckers TM, Grabrucker AM. *Effects of Trace Metal Profiles Characteristic for Autism on Synapses in Cultured Neurons*. Neural Plasticity: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/985083>.
- Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. *Smoking and multiple sclerosis: An updated meta- analysis*. PLoS ONE 2011, 6 (1): 2 - 7.
- Harris SS. *Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency*. The Journal of Nutrition 2005, 135 (2): 301 - 303.
- Helfand RF, Gary HE Jr, Freeman CY, Anderson LJ, Pallansch MA. *Serologic evidence of an association between enteroviruses and the onset of type 1 diabetes mellitus*. Pittsburgh Diabetes Research Group. The Journal of Infectious Diseases 1995, 172 (5): 1206-1211.
- Hettiarachchi KD, Zimmet PZ, Myers M. *Transplacental exposure to bafilomycin disrupts pancreatic islet organogenesis and accelerates diabetes onset in NOD mice*. Journal of Autoimmunity 2004, 22 (4): 287-296.
- Hiltunen M, Hyöty H, Karjalainen J, Leinikki P, Knip M, Lounamaa R, Akerblom HK. *Serological evaluation of the role of cytomegalovirus in the pathogenesis of IDDM: a prospective study*. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia 1995, 38 (6): 705 - 710.
- Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, Couper JJ, Tait BD, Colman PG, Harrison LC. *Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes*. Diabetes 2000, 49 (8): 1319-1324.
- Hyoty H. *Enterovirus infections and type 1 diabetes*. Annals of Medicine 2002, 34: 138 - 147 International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>.
- Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W. *Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study*. Journal of child neurology 2004, 19 (6): 431 - 434.
- Italian Barometer Diabetes Observatory. *Italian Barometer Diabetes Report 2014: le questioni sensibili e le sfide assistenziali del diabete a livello Globale, Nazionale e Regionale*. Italian Barometer Diabetes Report 2015, anno 2, numero 1.
- Jaeckel E, Manns M, Von Herrath MG. *Viruses and Diabetes*. Annals of the New York Academy of Science 2002, 958: 7 - 25.
- Johnson S. *The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis*. Medical hypotheses 2000, 55 (3): 239 - 241.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengard J, Kesaniemi Y. *Concordance for type 1 (insulin - dependent) and type 2 (non - insulin - dependent) diabetes mellitus in a population based cohort of twins in Finland*. Diabetologia 1992, 35: 1060 - 1067.
- Karagun BS, Temiz F, Ozer G, Yuksel B, Topaloglu AK, Mungan NO, Mazman M, Karagun GM. *Chromium levels in healthy and newly diagnosed type 1 diabetic children*. Pediatrics International 2012, 54 (6): 780 - 785.

- Kazi T, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. *Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients*. Biological Trace Element Research 2008, 122 (1): 1 - 18.
- Kelleher SL., McCormick NH., Velasquez V., Lopez V. *Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland*. Advances in Nutrition: An International Review Journal 2012; 2 (2): 101 - 111.
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E. *Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample*. American Journal of Psychiatry 2011, 168: 904–912.
- Knapp M, Romeo R, Beecham J. *Economic cost of autism in the UK*. Autism 2009, 13 (3): 317 - 336.
- Kobelt G, Pugliatti M. *Cost of multiple sclerosis in Europe*. European Journal of Neurology 2005, 12 (suppl.1): 62 - 67.
- Korc M. *Manganese action on pancreatic protein synthesis in normal and diabetic rats*. American Journal of Physiology 1983, 254: 628–634.
- Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. *Cannabinoids decrease the Th17 inflammatory autoimmune phenotype*. Journal of Neuroimmune Pharmacology 2013, 8 (5): 1265 - 1276.
- Krischer J. & The TRIGR Study Group. *Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR)*. Pediatrics Diabetes 2007, 8 (3): 117 - 137.
- Lakshmi Priya MD, Geetha A. *Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism*. Biological Trace Element Research 2011, 142 (2), 148 - 158.
- Lee EC, Ha E, Singh S, Legesse L, Ahmad S, Karnaukhova E, Donaldson RP, Jeremic AM. *Copper(II)-human amylin complex protects pancreatic cells from amylin toxicity*. Physical chemistry chemical physics 2013, 15 (30): 12558 - 12571.
- Li W, Minohara M, Su J, Matsuoka T, Osoegawa M, Ishizu T, Kira JI. *Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population*. Journal of Neuroimmunology 2007, 184 (1-2): 227 - 231.
- Lin HC., Wang CH., Tsai FJ., Hwang KP., Chen WL., Lin CC., Li TC. *Enterovirus infection is associated with an increased risk of childhood type 1 diabetes in Taiwan: a nationwide population-based cohort study*. Diabetologia 2014; 58 (1): 78 - 86.
- Lin CC, Tsweng GJ, Lee CF, Chen BI, Huang YL. *Magnesium , zinc , and chromium levels in children , adolescents, and young adults with type 1 diabetes*. Clinical Nutrition 2015a, 1- 5.
- Lin CC., Huang YL. *Chromium, zinc and magnesium status in type 1 diabetes*. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2015b; 18 (6): 588 – 592.
- Magnússon P, Saemundsen E. *Prevalence of autism in Iceland*. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2001, 31: 153–163.
- Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, Bergamaschi R. *Environmental factors and multiple sclerosis severity: A descriptive study*. International Journal of Environmental Research and Public Health 2014, 11 (6): 6417 - 6432.
- Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP., Contu P. *Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study*. Lancet 2002, 359: 1461–1465.
- Mathieu C, Badenhop K. *Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: State of the art*. Trends in Endocrinology and Metabolism 2005, 16 (6): 261 - 266.
- Meloni T, Marinaro AM, Mannazzu MC, Ogana A, La Vecchia C, Negri E, Colombo C. *IDDM and Early Infant Feeding: Sardinian case-control study*. Diabetes Care 1997, 20 (3): 340 – 342.
- Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. *Relation of Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients*. Neurology International 2013, 5 (2): 31 - 33.
- Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. *The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide*. Diabetologia 2008, 51 (8): 1391 - 1398.
- Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith D, Leong A, Greenwood C, Thanassoulis G. *Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis : A Mendelian Randomization Study*. PLOS Medicine 2015, August: 1 - 20.
- Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS 2013*.
- Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri CI, Crinò A, Ciampalini P, Multari G, Suppa MA, Matteoli MC, Lucentini L, Sebastiani LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S. *Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy*. Lancet 1997, 349 (9046): 160 - 162.
- Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. *Mercury and autism: Accelerating evidence?* Neuroendocrinology Letters 2005, 26 (5): 439 - 446.

- Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, Leonard H. *Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices*. International Journal of Epidemiology 2009, 38: 1245 - 1254.
- Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. *Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin*. Science 1980, 209 (4458): 823 - 825.
- Norris JM, Scott FW. *A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role?* Epidemiology 1996, 7 (1): 87 - 92.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. *Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine 2000, 343 (13): 938-952.
- O’Gorman C, Broadley SA. *Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation*. Journal of Neurology 2014, 261 (9): 1677 - 1683.
- Oikarinen M, Tauriainen S, Oikarinen S, Honkanen T, Collin P, Rantala I, Mäki M, Kaukinen K, Hyöty H. *Type 1 diabetes is associated with enterovirus infection in gut mucosa*. Diabetes 2012, 61 (3): 687 - 691.
- Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP, Hu H, Gillman MW. *Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort*. American Journal of Epidemiology 2008, 167 (10): 1171 - 1181.
- Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. *Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends*. Diabetologia 1999, 42 (12): 1395 - 1403.
- Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. *Association of citomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes*. Lancet 1998, 2: 1-4.
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley P J, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaitė B, Rothe U, Krzysnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort CE, Green A, Dahlquist GG, Soltész G. *Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase*. Diabetologia 2012, 55(8): 2142 - 2147.
- Patti F, Amato MP, Trojano M, Solaro C, Pappalardo A, Zipoli V, Portaccio E, Paolicelli D, Paolillo A, Mennini FS, Marcellusi A, Ricci C, Battaglia MA. *Multiple sclerosis in Italy: Cost-of-illness study*. Neurological Sciences 2011, 32 (5): 787 - 794.
- Perera FP, Rauh V, Tsai W, Kinney P, Camman D, Barr D, Bernet T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM. *Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population*. Environmental Health Perspective 2003, 111 (2): 201 - 205.
- Piazza A, Cappello N, Olivetti E, Rendine S. *A genetic history of Italy*. Ann Hum Genet 1988, 52: 203-113.
- Pitzalis M, Zavattari P, Murru R, Deidda E, Zoledziewska M, Murru D, Moi L, Motzo C, Orrù V, Costa G, Solla E, Fadda E, Schirru L, Melis MC, Lai M, Mancosu C, Tranquilli S, Cuccu S, Rolesu M, Secci MA, Corongiu D, Contu D, Lampis R, Nucaro A, Pala G, Pacifico A, Maioli M, Frongia P, Chessa M, Ricciardi R, Lostia S, Marinaro AM, Milia AF, Landis N, Zedda MA, Whalen MB, Santoni F, Marrosu MG, Devoto M, Cucca F. *Genetic loci linked to type 1 diabetes and multiple sclerosis families in Sardinia*. BMC medical genetics 2008, 9.
- Ponzio M, Gerzelli S, Bricchetto G, Bezzini D, Mancardi GL, Zaratin P, Battaglia MA. *Economic impact of multiple sclerosis Italy: focus on rehabilitation costs*. Neurological Sciences 2014, DOI 10.1007/s10072-014-1925-z.
- Purdey M. *Chronic barium intoxication disrupts sulphated proteoglycan synthesis: A hypothesis for the origins of Multiple Sclerosis*. Medical Hypotheses 2004, 62: 746-754.
- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Sotgiu S, Satta WM, Mannu L, Sanna G, Rosati G. *Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia*. Neuroepidemiology 2005, 25 (3): 129-134.
- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Satta WM, Sotgiu S, Pirastru MI, Rosati G. *Evidence of early childhood as the susceptibility period in multiple sclerosis: Space-time cluster analysis in a Sardinian population*. American Journal of Epidemiology 2006a, 164 (4): 326 - 333.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*. European Journal of Neurology 2006b, 13(7):700 - 722.
- Pugliatti M, Harbo HF, Holmøy T, Kampman MT, Myhr KM, Riise T, Wolfson C. *Environmental risk factors in multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica 2008a, 117(2): 34 - 40.
- Pugliatti M, Sobocki P, Beghi E, Pini S, Cassano GB, Altamura AC, Pozzoli S, Rosati G. *Cost of disorders of the brain in Italy*. Neurological Sciences 2008b, 29 (2): 99 - 107.
- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. *Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley*. Environmental Health Perspectives 2007, 115 (10): 1482 - 1489.
- Roberts A, Lyall K, Hart J. *Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses’ Health Study II Participants*. Environmental Health Perspectives 2013, 121 (8): 978 - 985.

- Roivainen M, Knip M, Hyöty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vähäsalo P, Hovi T, Åkerblom H, Hans K., Tuomilehto J, Lounamaa R, Toivanen L, Virtala E, Pitkaniemi J, Fagerlund A, Flittner M, Gustafsson B, Häggqvist C, Hakulinen A, Herva L, Hiltunen P, Huhtamäki T, Huttunen N, P. Huupponen T, Hyttinen M, Joki Jokisalo R, Käär ML, Kallio S, Kaprio E, Kaski U, Laine L, Mäenpää J, Mäkelä L, Niemi K, Niiranen A, Nuuja A, Ojajärvi P, Otonkoski T, Pihlajamäki T, Pöntynen S, Rajantie J, Sankala J, Schumacher J, Sillanpää U, Ståhlberg MR, Stråhlmann CH, Uotila T, Väre M, Varimo P, Wetterstrand G. *Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM*. Journal of Medical Virology 1998, 56 (1): 74–78.
- Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto P, Nissinen R, Ustinov J, Bouwens L, Eizirik DL, Hovi T, Otonkoski T. *Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic b-cells*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000, 85 (1) : 432 – 440.
- Ruiz C, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda M.J. *Selenium, Zinc and Copper in Plasma of patients with Type 1 Diabetes Mellitus in Different Metabolic Control States*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 1998, 12 (2): 91 - 95.
- Rutter M. *Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning*. Acta paediatrica 2005, 94 (1): 2-15.
- Rytönen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M. *The incidence of type 1 diabetes among children in Finland - rural - urban difference*. Health & Place 2003, 9: 315 - 325.
- Sajedi SA, Abdollahi F. *Geomagnetic disturbances may be environmental risk factor for multiple sclerosis: an ecological study of 111 locations in 24 countries*. BMC Neurology 2012, 12 (1): 100.
- Samuelsson U, Oikarinen S, Hyöty H, Ludvigsson J. *Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children*. Pediatrics Diabetics 2011, 12: 156 - 164.
- Salmonowicz B, Malgorzata K, Noczynska A. *Trace elements , magnesium and the efficacy of Antioxidant System in children with Type 1 Diabetes Mellitus and in Their Siblings*. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2014, 23 (2): 259 - 268.
- Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, Contu P. *Population based study of 12 autoimmune diseases in sardinia, italy: Prevalence and comorbidity*. PLoS ONE 2012, 7(3): e32487. doi:10.1371.
- Scott F. *Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship?* The American journal of clinical nutrition 1990, 51 (3): 489 - 491.
- SEARCH for Diabetes in Youth Study Writing Group. *Incidence of Diabetes in Youth in the United States*. The Journal of the American Medical Association 2007, 297(24):2716-2724. doi:10.1001/jama.297.24.2716.
- Sechi L, Paccagnini D, Salza S, Pacifico A, Ahmed N, Zanetti S. *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis bacteremia in type 1 diabetes mellitus: an infectious trigger?* Clinical infectious diseases 2008, 46 (1): 148 - 149.
- Songini M, Loche M, Muntoni S, Stabilini M, Coppola A, Dessi G, Green A, Bottazzo GF, Muntoni S. *Increasing prevalence of juvenile onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sardinia: the military service approach*. Diabetologia 1993, 36 (6): 547 - 552.
- Songini M, Lombardo C. *The Sardinian way to type 1 diabetes*. Journal of diabetes science and technology 2010, 4 (5): 1248 - 1255.
- Sorgun MH, Yucesan C, Tegin C. *Is malnutrition a problem for multiple sclerosis patients?* Journal of Clinical Neuroscience 2014, 21 (9): 1603 - 1605.
- Stankiewicz J, Neema M, Ceccarelli A. *Iron and multiple sclerosis*. Neurobiology of Aging 2014, 35 (supl.2): 1 - 8.
- Staples JA, Ponsonby AL, Lim LLY, McMichael AJ. *Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: Latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence*. Environmental Health Perspectives 2013, 111 (4): 518 - 523.
- Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. *Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring*. Diabetologia 2000, 43 (9): 1093 - 1098.
- Stene LC, Hongve D, Magnus P, Kjersti SR, Joner G. *Acidic Drinking Water and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes*. Diabetes Care 2002, 25:1534–1538.
- Stene LC, Joner G. *Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study*. Am J Clin Nutr 2003, 78:1128–34.
- Svoren BM, Volkeneing LK., Wood JR, Laffel LM. *Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus*. The Journal of Pediatrics 2009, 154 (1): 132 - 134.
- Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. *Multiple sclerosis in rural Norway. Its geographic and occupational incidence in relation to nutrition*. The New England Journal of Medicine 1952, 246:721–728.
- Tenconi MT, Devoti G, Nasetti G, Piazza M, Songini M, Bottazzo GF. *Diabete mellito di tipo 1 nei sardi emigrati in provincia di Pavia*. Il Diabete 1999, 11(suppl 2): 102 – 103.

- Tenconi MT, Devoti G, Rizzo M, Roncarolo F, Bernasconi A, Lanati N, Calcaterra V, Songini M, Locatelli M, Bottazzo GF. *Type 1 diabetes risk and autoantibody positivity in Sardinian migrants in the province of Pavia*. North American Journal of Medical Sciences 2009, 1: 48 – 53.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsens O, Wang SQ, Halpern AC. *Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes*. American Academy of Dermatology 2009, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.028.
- The DIAMOND Project Group. *Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999*. Diabetic Medicine 2006, 23 (8): 857 - 866.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1999; 42 (1): 51 - 54.
- The international Multiple Sclerosis Genetics Consortium. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis*. Nature Genetic 2012, 476: 214–219.
- Tsai CP, Lee CT. *Multiple Sclerosis Incidence Associated with the Soil Lead and Arsenic Concentrations in Taiwan*. PLoS ONE 2013, 8 (6).
- Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. *Vitamin D and diabetes: The odd couple*. Trends in Endocrinology and Metabolism 2013, 24 (11): 561 - 568.
- Valera P, Zavattari P, Albanese S, Cicchella D, Dinelli E, Lima A, De Vivo B. *A correlation study between multiple sclerosis and type 1 diabetes incidences and geochemical data in Europe*. Environmental geochemistry and health 2014, 6(1):79-98.
- van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K., Yost K, Love T, Thurston SW, Watson GE, Zareba G, Burns CM, Shamlaye CF, Myers GJ. *Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury*. Epidemiology 2013, 24 (5): 651 - 659.
- van der Werf N, Hillebrands JL, Klatter FA, Bos I, Bruggeman CA, Rozing J. *Cytomegalovirus infection modulates cellular immunity in an experimental model for autoimmune diabetes*. Clinical and Developmental Immunology 2003, 10: 153–160.
- Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. *Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study*. Environmental Health Perspectives 2011, 119 (6): 873 - 877.
- Voskuhl RR, Palaszynski K. *Sex Hormones in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis : Implications for Multiple Sclerosis*. The Neuroscientist 2001, 7 (3): 258 - 270.
- Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether J. *Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay area*. Environmental Health Perspectives 2006, 114 (9): 1438 - 1444.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. Diabetes Research and Clinical Practice 2011, 94 (3): 311 - 321.
- Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, Regev A, Kuchroo V. *Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1*. Nature 2013, 496(7446):513-517.
- Yosef N, Shalek A, Gaublotme J, Jin H, Lee Y, Awasthi A, Wu C, Karwacz K, Xiao S, Jorgolli M, Gennert D, Satija R, Shakya A, Lu D, Trombetta J, Pillai M, Ratcliffe P, Coleman M, Bix M, Tantin D, Park H, Kuchroo V, Regev A. *Dynamic regulatory network controlling TH17 cell differentiation*. Nature 2013, 496(7446):461-468.
- Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira JI. *Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid igg abnormality in japanese multiple sclerosis patients*. PLoS ONE 2014, 9 (4): 1 - 7.
- Zavattari P, Deidda E, Whalen M, Lampis R, Mulargia A, Loddo M, Eaves I, Mastio G, Todd JA, Cucca F. *Major factors influencing linkage disequilibrium by analysis of different chromosome regions in distinct populations: demography, chromosome recombination frequency and selection*. Human molecular genetics 2000, 9 (20): 2947-2957.
- Zeliger H. *Exposure to lipophilic chemicals as a cause of neurological impairments, neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases*. Interdisciplinary toxicology 2013, 6 (3): 103 - 110.
- Zhao HX, Mold MD, Stenhouse E, Bird SC, Wright DE, Demaine G, Millward B. *Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England*. Diabetic Medicine 2001, 18 (9): 709 - 717.

3. ACQUISIZIONE DEI DATI

Da quanto emerso dall'analisi bibliografica, le patologie in esame risultano essere complesse e multifattoriali, probabilmente causate dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali. Per quanto riguarda questi ultimi, è necessario precisare che nell'ambito dell'attività di ricerca svolta, a differenza di quanto generalmente assunto in ambito epidemiologico, sono state prese in considerazione come componenti ambientali quelle verso le quali gli individui presentano una diretta interazione e fanno parte del cosiddetto ambiente *esterno*. Sulla base di ciò, informazioni relative agli elementi presenti nelle matrici suolo, acqua, rocce, e sedimenti fluviali, o i dati inerenti ai cambiamenti climatici (temperature medie e piovosità), alla rete idrografica, alla superficie esposta a irraggiamento solare, alle aree colpite da incendi e quelle caratterizzate dall'attività estrattiva, all'uso del suolo e altri strati informativi, sono stati ritenuti di interesse ai fini della ricerca stessa. In ambito epidemiologico, invece, fattori come quelli socio-economici, comportamentali e nutrizionali o ancora quelli legati all'esposizione ad agenti virali e batterici, vengono comunemente inclusi tra i fattori ambientali. Per tale ragioni, i dati ambientali considerati nel progetto di ricerca svolto possono essere definiti come dati geoambientali. Nel presente capitolo si è ritenuto inoltre opportuno inserire sia una breve descrizione della geologia della Sardegna, sia una altrettanto breve descrizione relativa ai processi metallogenici grazie ai quali i giacimenti minerari si sono formati. Vengono descritti inoltre i dati demografici ed i fattori ambientali oggetto di studio, con particolare riguardo verso le fonti di acquisizione dei dati, delle quali vengono descritte le caratteristiche principali.

3.1 Le peculiarità ambientali della Sardegna: inquadramento geologico e giacimentologico.

Storia geologica della Sardegna: il Massiccio Sardo-Corso

La storia geologica della Sardegna risulta essere strettamente connessa con quella della Corsica. Le due Isole costituiscono infatti, dal punto di vista geologico, un micro-continente (micro-placca) facente parte in origine della placca europea, dalla quale si è poi separato a causa dell'apertura del Mar Mediterraneo circa 16 milioni di anni fa, durante l'Oligo-Miocene. A partire dal tardo Precambrico, la micro-placca Sardo-Corsa presenta una lunga storia geologica (Oggiano et al., 2001; Valera et al., 2011), che si è sviluppata per lo più in una posizione geografica differente da quella attuale. Tale micro-continente era infatti localizzato inizialmente a ridosso dell'Europa occidentale e solo durante il Miocene inferiore, tramite processi di rotazione e traslazione, ha assunto la localizzazione attuale. Dal punto di vista della posizione geografica, la storia geologica del Massiccio Sardo-Corso può essere distinta in due differenti periodi: un primo periodo della durata di oltre 500 milioni di anni che va dalle origini paleozoiche all'Oligo-Miocene, e un secondo periodo, della durata di circa 16 milioni di anni, avviatosi durante l'Oligo-Miocene e non ancora concluso.

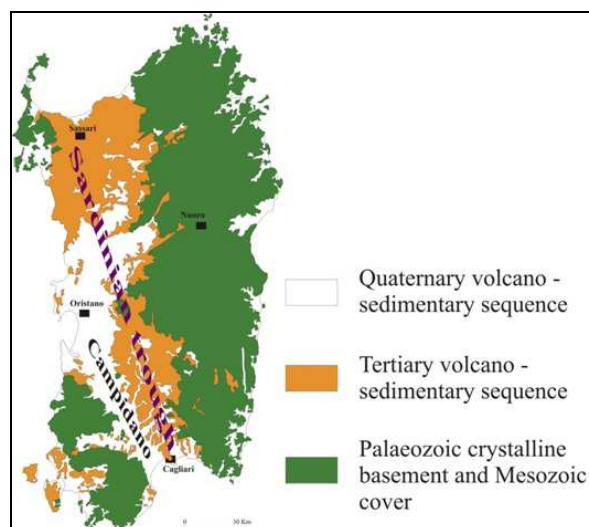
I riscontri degli eventi geologici che si sono succeduti durante il primo periodo sono relativi sia alle successioni di rocce metamorfiche paleozoiche e di rocce intrusive granitoidi, sia alla copertura vulcano-sedimentaria. Quest'ultima è datata tra il tardo Paleozoico e l'Oligo-Miocene inferiore mentre le prime costituiscono il basamento cristallino. In particolare, la parte più antica risulta essere quella sud-occidentale della Sardegna, nella quale affiorano i depositi della formazione di Bithia, risalenti al periodo compreso tra Precambrico e Cambrico inferiore e costituiti da metarenarie feldspatiche, quarziti, meta conglomerati e metasiltiti (Carmignani et al., 1992). Successivamente, le formazioni di Nebida (con gli stessi caratteri sedimentari della formazione di Bithia), di Gonnese (formazione a calcari e dolomie che costituisce il Metallifero carbonatico) e di Cabitza (formazione a calcari nodulari e argilliti) rappresentano lo svilupparsi della serie cambrica conclusasi nell'Ordoviciano inferiore. L'Ordoviciano è caratterizzato da un magmatismo intenso che dà luogo ad un complesso vulcanico a composizione variabile, da riolitica a basaltica, affiorante nella Sardegna settentrionale (Nurra e Baronia), nel Sarrabus e nel Gerrei (Carmignani et

al., 1992). Le serie di cui sopra hanno subito nel tempo gli effetti di alcune orogenesi, in particolare di quella ercinica (Permo-Carbonifero), a causa delle quali risultano essere piegate e metamorfosate con una struttura a coltri di ricoprimento cui seguono intrusioni granitiche, manifestazioni idrotermali e vulcaniche. In particolare, tale intensa attività ha generato il batolite Sardo-Corso, ossia un batolite granitico composito con plutoni di varia composizione (tonaliti, granodioriti, monzograniti, leucograniti) i cui affioramenti sono diffusi nella Sardegna settentrionale e nella Corsica occidentale (Valera et al., 2011). Manifestazioni plutoniche risalenti a questa fase, ma isolate e di minore dimensione, affiorano anche in altre parti della Sardegna tra le quali Sulcis e Sarrabus. All'orogenesi ercinica segue un periodo di tempo nel quale le attività magmatiche sono praticamente nulle e che si protrae fino al Miocene inferiore. In questo intervallo di tempo la micro-placca subisce parziali e totali immersioni marine. Inoltre, importanti movimenti tettonici fanno sì che la Toscana si stacchi dal Massiccio Sardo-Corso in seguito all'apertura del bacino ligure-piemontese (Marcello et al., 2004). Infine con il distacco della micro-placca Sardo-Corsa dalla placca europea ha inizio il secondo periodo.

Il secondo periodo è caratterizzato dal processo di deriva in direzione sud-orientale che, dalla separazione dalla placca europea, ha portato il micro-continente Sardo-Corso ad occupare la attuale posizione geografica. Durante la deriva, avviatasi nell'Oligocene superiore e terminata nel Miocene, si è verificata inoltre una importante attività magmatica calcalkalina accompagnata da idrotermalismo (Coulon, 1977). Ciò ha portato alla creazione della cosiddetta *fossa sarda* o *graben sardo*, un'ampia depressione che si estende per tutta la parte occidentale della Sardegna, dal Golfo dell'Asinara al Golfo di Cagliari. Al suo interno, si sono depositati sia i prodotti dell'attività vulcanica (rioliti e riodaciti), sia i sedimenti oligo-miocenici (arenarie, conglomerati, calcari e marne argillose). Il continuo sprofondare del graben ha dato luogo all'emersione delle zone paleozoiche più antiche a sud-ovest e a sud-est del graben stesso. A partire dal Miocene superiore, si è verificata l'emersione di tutto il territorio sardo con variazioni del livello del mare funzione delle varie glaciazioni. Infine, nel Pliocene-Pleistocene, in seguito all'attività tettonica di tipo distensivo che ha interessato l'area mediterranea, si verifica la formazione della fossa del Campidano, all'interno della quale si depositano materiale alluvionale (sabbie, limi, argille). In tale era riprende inoltre il vulcanismo alcalino con vari affioramenti tra i quali quelli a riolite, riodacite, trachiti e a basalti alcalini.

Uno schema geologico semplificato risultato degli eventi geologici che hanno caratterizzato la Sardegna è rappresentato in Figura 6.

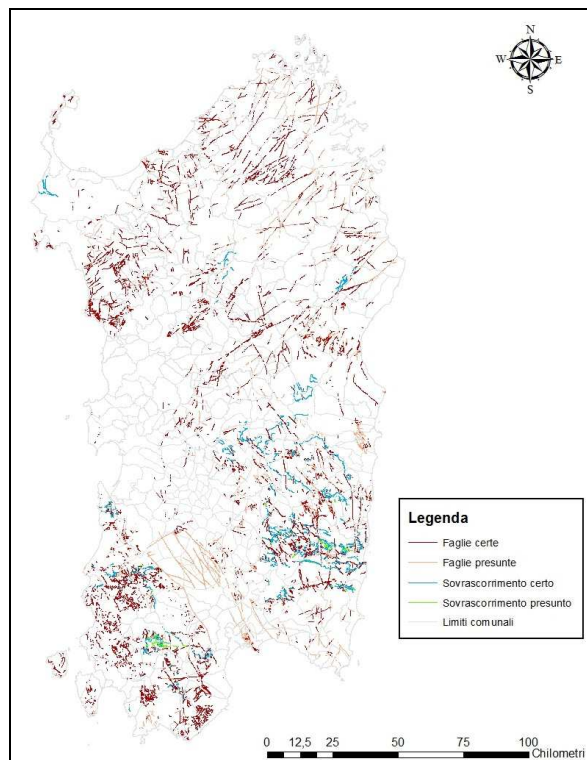
Figura 6: Schema geologico semplificato della Sardegna (da Valera et al., 2008, modificata).



Focalizzando l'attenzione sul basamento cristallino, si può osservare come in esso siano conservati gli effetti dell'orogenesi ercinica (Marcello et al., 2004). Più dettagliatamente, da nord-est a sud-ovest della Sardegna, si individuano varie aree del basamento caratterizzate da un differente grado di metamorfismo. Il complesso metamorfico di alto grado (margine sovrascorrente del basamento) affiora nella parte settentrionale dell'Isola e corrisponde alla zona assiale della catena ercinica. Esso è separato dal complesso metamorfico di medio e basso grado (margine sottoscorrente del basamento) dalla Linea Posada-Asinara, fascia che taglia la Sardegna dalla foce del fiume Posada fino all'Isola dell'Asinara (Carmignani et al., 1992). Il complesso metamorfico di medio e basso grado può essere suddiviso in due zone: una zona a falde interne ed una zona a falde esterne. Le falde interne affiorano tra la linea Posada-Asinara e la Barbagia e, dal punto di vista strutturale, sono caratterizzate da una foliazione sin-metamorfica fortemente sviluppata. Le falde esterne affiorano invece tra la Barbagia e l'Iglesiente e sono costituite da rocce di copertura meta sedimentaria di età compresa tra Cambriano e Carbonifero superiore (Carmignani et al., 1992). Gli stessi autori affermano come una delle differenze sostanziali tra le due differenti falde è data dalla maggiore presenza nelle falde esterne delle vulcaniti ordoviciane e dei calcari siluro-devoniani. Infine la zona più esterna del basamento è localizzata nel Sulcis-Iglesiente. Si tratta in particolare di una zona caratterizzata da pieghe, da media a forte inclinazione, e metamorfismo regionale di basso grado.

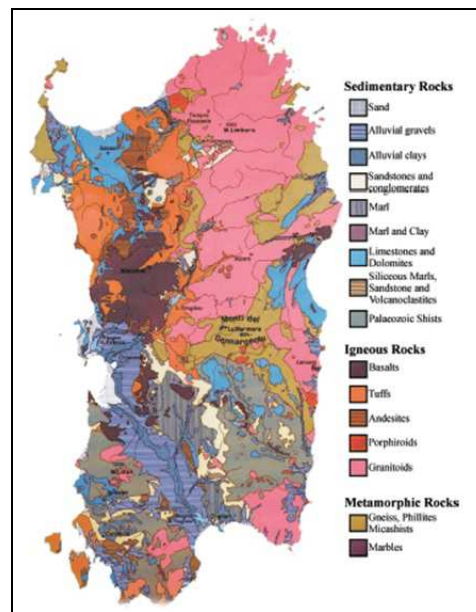
Dall'analisi di cui sopra, si evince come la storia geologica della Sardegna sia particolarmente complessa e caratterizzata nel corso delle ere geologiche da importanti processi tettonici che hanno determinato un'altrettanta complessità strutturale (Figura 7).

Figura 7: Sistema di faglie e sovrascorrimenti della Sardegna (da Sardegna Geoportale).



I numerosi processi geologici descritti precedentemente hanno dato luogo a una varietà litologica alla quale sono direttamente legate le importanti peculiarità ambientali presenti in Sardegna e, di conseguenza, l'enorme quantità di dati a disposizione. In Figura 8 è rappresentato uno schema semplificato delle litologie presenti in Sardegna.

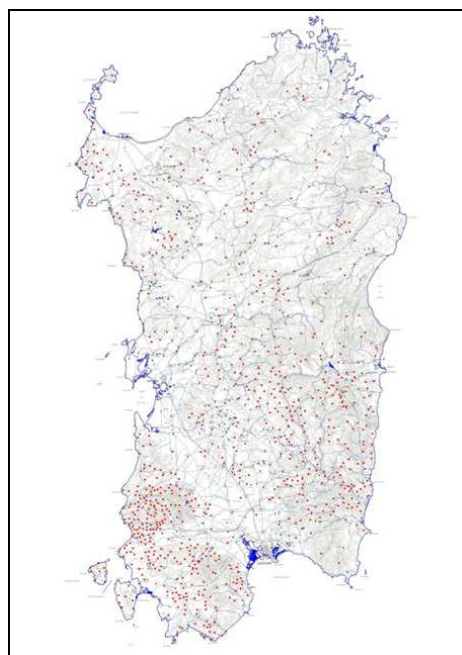
Figura 8: Schema litologico semplificato della Sardegna (da Carmignani et al., 2001, modificata)



I giacimenti minerari della Sardegna: cenni di giacimentologia

La giacimentologia è quella branca della geologia che studia i processi di genesi dei giacimenti minerari ed i fattori ad esso correlati. Si definisce giacimento minerario, una porzione di crosta terrestre nella quale, una o più sostanze minerali, sono presenti in concentrazioni particolarmente elevate ma, allo stesso tempo, presentano caratteristiche tali da consentirne l'applicazione industriale, conferendogli quindi un valore commerciale (Zuffardi, 2002). Grazie alla lunga storia geologica la Sardegna presenta una vasta gamma di indizi minerari e di mineralizzazioni, il cui sfruttamento ha rappresentato una delle fonti economiche più importanti dall'inizio dell'era industriale (Figura 9) ma che ha anche costituito una importante risorsa fin dai tempi remotissimi (Valera et al., 2011).

Figura 9: Mineralizzazioni ed indizi minerari presenti in Sardegna (da Marcello et al. 2008, modificata).



I processi geologici che determinano la formazione di un giacimento minerario prendono il nome di processi metallogenici. Una zona nella quale i giacimenti ricorrono in una stessa unità geo-strutturale e si riferiscono allo stesso processo geologico durante la quale i giacimenti stessi si sono originati assume il nome di provincia metallogenica. Le risorse minerarie della Sardegna sono il risultato di sette periodi metallogenici che si sono sviluppati in momenti diversi dell'evoluzione geologica dell'Isola (Pretti et al., 1990; Marcello et al., 2004).

Il primo periodo metallogenico coinvolge il complesso cambriano della Sardegna sud-occidentale e produce accumuli di diversi metalli e di materiali industriali, in connessione con le differenti condizioni paleogeografiche esistenti durante la deposizione e la diagenesi delle unità litostratigrafiche appartenente alla sequenza del Cambriano Medio. Si tratta di una piattaforma carbonatica e di due zone di transizione nella parte inferiore e nella parte superiore. I tipi di depositi di minerali presenti in questa sequenza sono dal basso in alto:

I) accumuli scarsi di ossidi di Fe residuali;

II) corpi evaporitici a prevalente BaSO₄ (barite), di interessante valore economico;

III) rilevanti accumuli vulcano-sedimentari di FeS₂ – ZnS (pirite - sfalerite) con presenza occasionale di PbS (galena);

IV) accumuli sin-sedimentari in bassi tenori di ZnS-FeS₂ con presenza occasionale di PbS;

V) accumuli di PbS-ZnS e minori tenori in FeS₂.

Gli ultimi due in particolare, talvolta sub-economici, possono essere definiti come protori di rilevanti concentrazioni economiche attraverso gli eventi metallogenici succedutisi nel tempo. Inoltre, l'intera sequenza carbonatica cambrica mostra anomalie in Ba (superiore ai 1000 ppm) e in Pb e Zn (20-100 ppm).

Il secondo periodo metallogenico è legato all'orogenesi ercinica avvenuta nel Cambriano Superiore. Caratteristica principale di questo periodo è rappresentata dall'erosione e dalla lisciviazione della piattaforma carbonatica già emersa che ha prodotto vari tipi di accumuli (localmente economici) di:

I) BaSO₄ clastica nel conglomerato basale della sovrastante sequenza dell'Arenig Superiore;

II) depositi di tipo carsico di PbS+ZnS e concentrazioni molto pure di Fe₂O₃ (ematite), BaSO₄ e CaF₂ (fluorite) nel calcare cambriano.

Il terzo periodo metallogenico si sviluppa fra l'Ordoviciano Superiore ed il Devoniano Inferiore e produce quattro differenti tipi di depositi, tutti sin-deposizionali, parzialmente vulcano-sedimentari e che derivano da precedenti protori:

I) un certo numero, di lenti di solfuri misti, ad alto tenore, ospitate negli scisti neri del Siluriano;

II) concentrazioni stratabound di CaWO₄-Sb₂SO₃ (scheelite-antimonite), ospitate in sequenze vulcano-sedimentarie;

III) deposito caratterizzato da alti tenori in Ag con quantità di PbS recuperabili e subordinata ZnS (Distretto del Sarrabus nella Sardegna sud-orientale);

IV) accumuli di Fe oolitico intercalati in sedimenti del Siluriano, in forte connessione con laccoliti mafici (Nurra).

Il quarto periodo metallogenico è legato al metamorfismo e al magmatismo ercinico. I tipi di giacimenti legati a questo periodo sono, in ordine decrescente d'importanza economica:

I) vene idrotermali a metalli base e giacimenti di minerali industriali: Pb-Zn (Montevecchio-Inguerosu), Ag, Cd, CaF₂-BaSO₄, PbS (Silius);

II) depositi generati da metamorfismo di contatto su preesistenti protori e/o da riempimenti metasomatici. I minerali più frequenti sono FeS₂, Fe₂O₃, Fe₃O₄ (magnetite), e l'esempio più importante è costituito dalla miniera di San Leone (Sulcis), ora dismessa;

- III*) depositi tipo greisen costituiti dai seguenti minerali, in ordine decrescente di frequenza: MoS_2 (molibdenite), CuFeS_2 (calcopirite), $(\text{Fe,Mn})\text{WO}_4$ (wolframite), FeS_2 , SnO_2 (cassiterite) (Pretti et al., 1990);
- IV*) manifestazioni a talco-clorite e $\text{NaAlSi}_3\text{O}_8$ (albite), collegati con i fenomeni metasomatici-idrotermali conseguenti alla messa in posto del plutone granitico (Sardegna Centrale);
- V*) dicchi di pegmatiti e graniti pegmatitici, talvolta di interesse economico e parzialmente coltivati per K-feldspati, quarzo;
- VI*) vene contenenti piccole quantità di W, Mo, As, Ni, Co, V;
- VII*) manifestazioni a Mo del tipo “porphyry copper”.

Il quinto periodo metallogenico è collegato con la peneplanazione post-ercinica, che ha causato rimobilizzazioni supergeniche di preesistenti concentrazioni minerarie:

- I*) significative concentrazioni residuali di ferro e/o di caolino, che raggiungono dimensioni importanti quando preservate dalle coperture mesozoiche-cenozoiche;
- II*) concentrazioni carsiche di BaSO_4 e corpi ossidati a Pb-Zn-Fe;
- III*) intensa rimobilizzazione supergenica di preesistenti accumuli di minerali (giacimenti a Pb-Zn-Ag dell'Iglesiente);
- IV*) conglomerati di quarzo;
- V*) accumuli residuali di BaSO_4 nei suoli del Quaternario. Questi accumuli residuali si trovano, solitamente, in vicinanza di manifestazioni di BaSO_4 , ospitate nel sottostante Paleozoico.

Il sesto periodo metallogenico è risalente al Cretaceo Medio e ha prodotto un cospicuo giacimento di $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (bauxite) lungo una superficie di emersione della piattaforma carbonatica della Nurra (Olmedo). Tale accumulo di bauxite interessa tutta l'area del Mediterraneo, sia nella placca europea sia in quella africana.

Il settimo e ultimo periodo metallogenico è legato all'attività tettonica e magmatica alpina la quale ha dato luogo a un sistema di faglie disgiuntive. I principali tipi di manifestazioni:

- I*) depositi del tipo “porphyry copper”, legati a corpi sub-vulcanici (Alghero, Siliqua);
- II*) mineralizzazioni ad ocre e Mn, legate all'attività effusiva (Isola S. Pietro e nord-ovest della Sardegna);
- III*) mineralizzazioni a metalli preziosi e di base in sistemi epitermale a bassa e alta solfatazione (Furtei, Osilo);
- IV*) caolini e bentoniti, dovute all'alterazione idrotermale e a quella supergenica di alcune vulcaniti;
- V*) minerali ossidati di Cu (Pb,Zn), entro arenarie con cemento di BaSO_4 , alla base dei sedimenti miocenici, seguenti la erosione di depositi vulcanogenici, la cui importanza economica è ancora da valutare.

Nella descrizione delle risorse minerarie della Sardegna vanno inoltre citati il deposito ad antracite presenti nella parte centrale dell'Isola nell'area di Seui-Seulo-Perdasdefogu (antracite), il deposito a carbone sub-bituminoso di Carbonia, e l'importante ruolo assunto negli anni dall'attività estrattiva dei minerali industriali e delle rocce ornamentali (Florinas, Buddusò, Orosei).

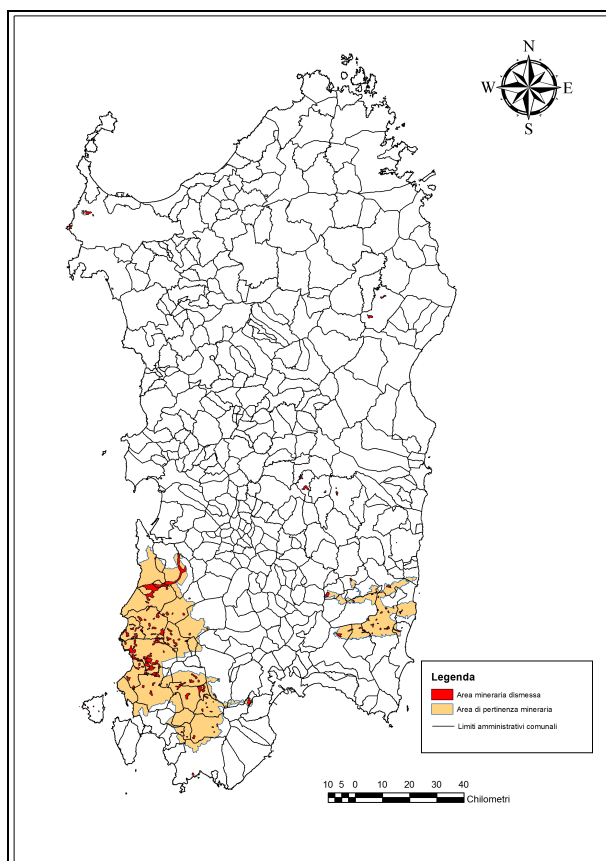
I giacimenti minerari della Sardegna: le principali miniere

La parte meridionale dell'Isola è stata quella che nel corso dei secoli, ed in particolare durante il '900, ha destato il maggiore interesse economico da parte delle compagnie e degli enti minerari. L'attività estrattiva nella Sardegna Meridionale, ed in particolare luogo nel Sulcis-Iglesiente e nel Sarrabus (Figura 10), ha rappresentato la principale attività economica a partire dalla seconda metà del XIX secolo. Nell'area in questione si trovano infatti le più importanti miniere di combustibili fossili d'Europa, le miniere di Bacu Abis e Serbariu, le cui coltivazioni ebbero inizio nel 1854 e nel 1937 rispettivamente. A partire dagli anni '60

dell'Ottocento vennero avviate le coltivazioni dei numerosi giacimenti a Pb-Zn sia nel Sulcis-Iglesiente sia nel Sarrabus-Gerrei, dai quali venivano estratte importanti quantità di PbS e ZnS.

La fiorente attività mineraria portò alla nascita di nuovi centri abitati (Carbonia) e alla crescita del numero di abitanti di Paesi quali Iglesias, Gonnessa, Guspini, i cui nuclei abitativi risultavano essere in prossimità dei siti estrattivi.

Figura 10: Aree minerarie e aree a pertinenza mineraria in Sardegna (elaborazioni dei dati reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna)



A partire dagli anni '60 del Novecento iniziò un periodo di crisi che portò pian piano alla chiusura di tutte le miniere. La maggior parte di esse, messe in sicurezza e ridestinate ad altro uso, fanno parte del Parco Geominerario della Sardegna, nato al fine di tutelare e preservare le importanti memorie storiche legate all'attività estrattiva in Sardegna. Attualmente, le principali attività estrattive in Sardegna riguardano la parte nord-occidentale, ed in particolare le aree di Orosei e Buddusò, nelle quali sono situate numerose cave di Calcere e Granito che costituiscono due importanti distretti nel settore delle rocce ornamentali.

Il distretto minerario del Sarrabus-Gerrei è stato caratterizzato per la fiorente attività mineraria relativa all'estrazione di minerali quali Sb_2S_3 (antimonite), nelle miniere di Su Leonargiu e di Brecca; FeAsS (arsenopirite) nella miniera di Baccu Locci; MoS_2 , SnO_2 , CuFeS_2 , FeS_2 , ZnS , PbS e $(\text{Fe,Mn})\text{WO}_4$, nella miniera di Perda Majori. Particolarmente importante fu la miniera di Monte Narba, avviata per sfruttare il grande filone argentifero del Sarrabus e nella quale venivano estratti Sb_2S_3 , CuFeS_2 , FeS_2 , ZnS , PbS , BaSO_4 e altri minerali.

Sulla base delle informazioni ricavate dal Geoportale della Regione Sardegna e dalla Carta Metallogenica e delle Georisorse della Sardegna (Tocco et al., 2008), in Tabella 9 sono riportati i principali siti minerari della Sardegna Meridionale.

Tabella 9: Le principali miniere della Sardegna Meridionale (da Marcello et al., 2008)

Denominazione	Comune	Provincia	Giacimento
Baccu Locci	Villaputzu	CA	As-Pb-Zn
Brecca	San Vito -Ballao	CA	Sb-Pb-Zn
Corti Rosas	Ballao	CA	Sb
Funtana Raminosa	Gadoni	CA	Pb-Zn-Ag-Cu
Monte Narba	San Vito	CA	Pb-Ag
Monte Nieddu	Esterzili	CA	Pb-Zn-Ag-Cu
Perda Majori	Villaputzu	CA	As-Pb-Zn-Cu-W-Au
San Leone	Assemini – Capoterra	CA	Fe
Serra S'Ilixi	Burcei	CA	Pb-Ag
Su Leonargiu	San Vito-Villasalto	CA	Sb-Pb-Zn
Su Seinargiu	Sarroch	CA	Mo
Su Suergiu	Villasalto	CA	Sb
Tacconis	Burcei	CA	Pb-Ag
Aquaresi	Buggerru	CI	Pb-Zn
Bacu Abis	Carbonia	CI	carb
Barega	Iglesias	CI	BaSO ₄
Campo Pisano	Iglesias	CI	Pb-Zn-Ag
Gutturu Pala	Fluminimaggiore	CI	Pb-Zn
Masua – Porto Flavia	Iglesias	CI	Pb-Zn
Monte Tasua	Villamassargia	CI	Ba-Pb
Mont'Ega	Narcao	CI	BaSO ₄
Monteponi	Iglesias	CI	Pb-Zn-Ag
Rosas	Narcao	CI	Pb-Zn
Sa Duchessa	Domusnovas	CI	Pb-Ag
S'Acqua Bona	Fluminimaggiore	CI	Pb-Zn
San Giorgio	Iglesias	CI	Pb-Zn-Ag
San Giovanni	Iglesias	CI	Pb-Zn-Ag
Santa Lucia	Fluminimaggiore	CI	Pb-Zn
Serbariu	Carbonia	CI	carb
Su Zurfuru	Fluminimaggiore	CI	Pb-Zn
Furtei	Furtei	MC	Au-Cu-As-Ag
Gennemari	Arbus-Guspini	MC	Pb-Zn
Ingurtosu	Arbus-Guspini	MC	Pb-Zn
Montevecchio	Arbus-Guspini	MC	Pb-Zn

Per quanto riguarda il Sulcis-Iglesiente invece, le miniere di Serbariu e Bacu Abis sono due dei principali siti estrattivi dai quali è stato sfruttato negli anni il giacimento di carbone del Sulcis-Iglesiente. In particolare, il giacimento è localizzato nel Bacino di Gonnese ed è caratterizzato dagli affioramenti dei sedimenti terziari, poggiati direttamente sul basamento, nei quali sono ospitati i livelli di carbone (Fadda et al., 1994). Inoltre, gli stessi autori, sulla base del contenuto di argilla individuano 4 tipologie di rocce carboniose: contenuto di argilla superiore al 90% (rocce scisto carboniose), contenuto di argilla tra il 50% ed il 90% (argilla nera

carboniosa), contenuto di argilla tra il 10% ed il 50 % (carbone impuro), contenuto di argilla inferiore al 10% (carbone).

Le tre miniere di Montevecchio, Ingurtosu e Gennamari sono invece i siti estrattivi nati al fine dello sfruttamento minerario dell'omonimo giacimento di Pb e Zn facente parte del sistema filoniano ercinico dell'Arburese. I principali minerali utili, la cui estrazione presenta interesse economico, sono i solfuri di Pb e Zn accompagnati spesso da CuFeS_2 e FeS_2 . L'estrazione dei minerali di Pb e Zn ha interessato anche le importanti miniere di Monteponi (Iglesias) e Rosas (Narcao), dalle quali venivano estratti in prevalenza FeS_2 , ZnS, e PbS. La miniera di Barega sfruttava invece le mineralizzazioni di BaSO_4 incassate nel complesso calcareo - dolomitico cambrico e che costituiscono il giacimento di Barega-Monte Arcau. In tale giacimento, le mineralizzazioni ricorrono in giaciture differenti: in bande di sostituzione con andamento filoniano della dolomia, lungo linee di faglie con frammenti di dolomia cementati da BaSO_4 bianca e friabile, in granuli clastici in sedimenti recenti cementati da silice microcristallina (Tamburrini et al., 1965).

3.2 Il Database geochimico del DICAAR

I numerosi studi condotti negli ultimi quarant'anni nell'ambito della prospezione mineraria sia da parte di vari Enti Minerari sia da parte dei ricercatori dell'odierno DICAAR, hanno permesso di disporre al giorno d'oggi di un considerevole patrimonio di informazioni di carattere geologico, litologico e geochimico. I dati geochimici in particolare sono il risultato di due differenti periodi temporali di prospezioni.

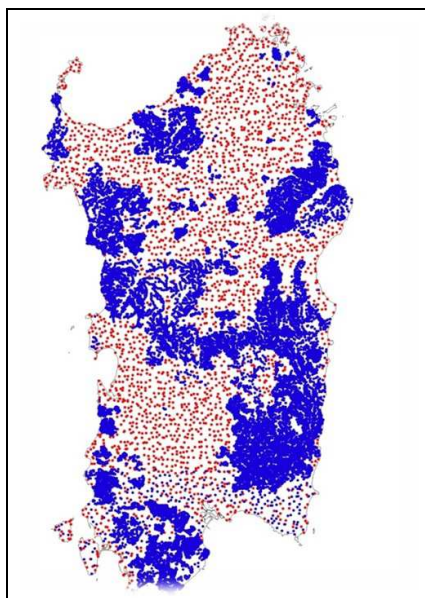
Il primo periodo, a partire dai primi anni '70 del secolo scorso fino al 1999, è stato caratterizzato dallo svolgimento di 12 campagne di prospezione geochimica (Marcello et al., 2003), finalizzate all'individuazione di giacimenti minerari da parte dell'Ente Minerario Sardo (EMSa) e del Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato (MICA) (Tabella 10).

Tabella 10: Le 12 campagne di prospezione geochimica in Sardegna (da Marcello et al., 2003, modificata)

Campagna geochimica	Ente organizzatore	Intervallo di tempo
Prospezione strategica della Sardegna	EMSa	1972 - 1974
Area centro-orientale della Sardegna	MICA	1987 - 1990
Area sud-occidentale della Sardegna	MICA	1987 - 1990
Complesso granitico della Sardegna	MICA	1987 - 1990
Successione paleozoica Sardegna nord-orientale	MICA	1987 - 1990
Vulcaniti terziarie Sardegna nord-occidentale - area1	MICA	1991 - 1993
Vulcaniti terziarie Sardegna nord-occidentale - area2	MICA	1991 - 1994
Vulcaniti terziarie Sardegna nord-occidentale - area3	MICA	1991 - 1994
Mineralizzazioni idrotermali nelle vulcaniti terziarie del Sulcis	MICA	1992 - 1994
Indizi auriferi nelle vulcaniti terziarie della Sardegna nord-occidentale	MICA	1994 - 1997
Mineralizzazioni aurifere nelle zone di faglia	MICA	1994 - 1997
Mineralizzazione in paleolacerti nelle formazioni paleozoiche della Sardegna sud-orientale	MICA	1993 - 1996

A partire dal 2000, i ricercatori del DICAAR hanno invece dato avvio al secondo periodo di prospezione, al fine di acquisire dati analitici relativi alle aree della Regione non incluse nelle precedenti campagne. Grazie alle attività di prospezione è stato possibile creare un database costituito da oltre 50.000 campioni di rocce, suoli e stream sediments (Figura 11). Quest'ultima matrice, in particolare, rappresenta la tipologia più numerosa (oltre 33.000 campioni), la cui copertura dell'intero territorio isolano è pressoché completa. La densità di campionamento media degli stream sediments è pari a 2,2 campioni per km².

Figura 11: Campioni stream sediments raccolti durante le 12 campagne di prospezione geochimica (in blu) e durante i campionamenti più recenti (in rosso) (da Valera, 2008, modificata).



In dettaglio, per ciascun campione presente nel database, contraddistinto da una chiave alfanumerica, si dispone di numerose informazioni tra le quali: il sito di campionamento, la tipologia del campione (roccia, suolo, stream sediments), la sua localizzazione in coordinate Universal Transvers of Mercator (UTM) e Gauss-Boaga, il numero di elementi analizzati e i rispettivi risultati analitici. Per ogni campione si dispone inoltre dei risultati analitici per un numero variabile da 4 a 60, su un totale di 103, tra elementi e composti considerati complessivamente.

I campioni raccolti durante le campagne di campionamento sono stati analizzati mediante differenti procedure di analisi (Valera et al., 2015). La spettroscopia di assorbimento atomico (Atomic Absorption Spectroscopy - AAS) è stata usata in particolare per analizzare i campioni relativi alla prima delle 12 campagne di prospezione geochimica svoltesi tra il 1972 e il 1974 (Marcello et al., 1978). Si tratta di una tecnica analitica che consente di determinare quantitativamente e qualitativamente gli elementi chimici attraverso l'assorbimento di un fascio di luce da parte degli elementi da ricercare, resi allo stato gassoso dal sistema di atomizzazione. L'analisi strumentale per attivazione neutronica (Instrumental Neutron Activation Analysis - INAA) fu invece utilizzata a partire dal 1990 per le analisi multi-elementari fino all'introduzione del plasma ad accoppiamento induttivo (Inductively Coupled Plasma - ICP). In particolare la procedura INAA venne usata tra il 1990 ed il 1994, per i campioni relativi alle vulcaniti terziarie. Infine la spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry - ICP-MS) è stata impiegata per analizzare i campioni prelevati a partire dal 2000. Si tratta di una procedura sensibile con limiti di rivelabilità (detection limits) dell'ordine dei ppb che utilizza la tecnica ICP per la ionizzazione del campione, e uno spettrometro di massa per le fasi di separazione e quantificazione degli ioni. Inoltre, le frazioni residue dei campioni analizzati (testimoni), le cui informazioni sono state appunto inserite nel

database e geo-referenziate, sono state riposte in uno specifico archivio all'interno del quale sono tutt'oggi conservate e disponibili per ulteriori studi futuri.

I dati geochimici presenti nel database rappresentano una delle variabili che costituiscono il modello correlazionale studiato. Inoltre, essi sono stati elaborati di volta in volta ed utilizzati ai fini degli obiettivi prefissi dal progetto di ricerca svolto. Le modalità con le quali i dati geochimici sono stati trattati verranno discusse nel capitolo seguente ma, in generale, essi sono stati elaborati al fine di ottenere sia i valori di background (di ciascun elemento in esame e per ciascuna litologia principale) sia la concentrazione media dei campioni, in riferimento all'ambito territoriale oggetto di studio. Dei 103 elementi e composti presenti all'interno del database si è scelto di considerare nell'ambito del progetto svolto, gli elementi contemplati dal D.lgs 152/2006 per i quali sono state definite le soglie limite di concentrazione nel suolo.

3.3 Il Geoportale della Regione Sardegna

Il Geoportale rappresenta lo strumento mediante il quale il Sistema Informativo Territoriale Regionale e la rispettiva Infrastruttura Dati Territoriali (SITR-IDT) rende fruibili agli utenti i dati geografici e territoriali regionali (<http://www.sardegnageoportale.it/>) disponibili. La definizione del geoportale e dei contenuti caratteristici dello stesso sono indicate specificatamente dalla Direttiva 2/2007/CE meglio nota come direttiva INSPIRE (Infrastructure for Spatial Information in Europe). In Italia tale direttiva è stata recepita con il D.lgs 32/2010, il quale prevede per le pubbliche amministrazioni l'obbligo di condivisione, attraverso il geoportale INSPIRE appunto, dei propri servizi per i set di dati territoriali. Per quanto riguarda la Regione Sardegna tali servizi, classificabili in *ricerca*, *visualizzazione*, *download* e *trasformazione*, rappresentano le modalità mediante le quali l'utente entra in contatto con i dati contenuti all'interno del database del SITR-IDT.

In particolare, la *ricerca* permette di accedere al catalogo dei dati e di individuare quelli che corrispondono ai requisiti richiesti dall'utente, sulla base di determinati parametri. Per ogni dato presente nel database è disponibile inoltre una dettagliata scheda informativa e descrittiva in relazione alle principali caratteristiche tecniche e strutturali del dato stesso. La presenza invece di numerose applicazioni di navigazione consente di espletare le funzioni di *visualizzazione*. È possibile visualizzare sia dati vettoriali tematici, quali le informazioni inerenti l'uso del suolo e la geologia della Sardegna, sia dati raster come ortofoto, immagini satellitari e foto aeree dal primo dopoguerra a oggi. Dal catalogo dei dati è poi possibile *scaricare* direttamente ogni set di dati mentre dalla sezione raccolta cartografica si possono scaricare facilmente i vari prodotti cartografici come la Carta Geologica o la cartografia del Piano Paesaggistico Regionale (PPR). Infine il SITR-IDT mette a disposizione uno strumento di conversione coordinate al fine di consentire la *trasformazione* del dato nei vari sistemi di riferimento in uso. Così come indicato dalla direttiva comunitaria le condizioni d'uso dei dati presenti nel Geoportale sono del tutto libere.

I dati, disponibili gratuitamente, possono essere utilizzati per vari fini compresi quelli divulgativi e commerciali purché sia indicata la Regione Sardegna come autrice del dato stesso. Per tutte queste caratteristiche il Geoportale ha rappresentato uno strumento di notevole importanza per il progetto di ricerca svolto. Attraverso le funzioni sopra descritte è stato infatti possibile conoscere i dati disponibili e sulla base delle descrizioni fornite valutare se il dato stesso fosse utile ai fini dell'attività di ricerca. I dati territoriali scaricati e/o consultati dal Geoportale della Regione Sardegna ai fini degli obiettivi della ricerca sono indicati in Tabella 11.

Tabella 11: Dati acquisiti dal Geoportale della Sardegna, trattati ed elaborati durante l'attività di ricerca.

Denominazione del dato	Descrizione	Rappresentazione spaziale	Formato file
Alveo inciso	Superficie del letto del corso d'acqua	Vettoriale	.shp
Aree a servizio di impianti industriali	Aree che racchiudono impianti, edifici e manufatti industriali, o che svolgono funzioni di servizio per essi.	Vettoriale	.shp
Aree minerarie dismesse	Aree di recupero ambientale costituite da aree compromesse dalle attività minerarie dismesse e relative aree di pertinenza.	Vettoriale	.shp
Carta geologica - Elementi areali	Carta geologica 1:25000. Il dato è suddiviso per Provincia	Vettoriale	.shp
Carta geologica - Elementi lineari	Rappresentazione dei lineamenti strutturali	Vettoriale	.shp
Carta dell'Uso del Suolo - elementi poligonali.	Carta uso del suolo in scala 1:25000. Il dato è suddiviso per Provincia	Vettoriale	.shp
Ciclo dei rifiuti	Elementi puntuali identificanti le infrastrutture finalizzate al trattamento e allo stoccaggio dei rifiuti urbani, speciali, tossici e nocivi.	Vettoriale	.shp
Curve di livello	Rappresentazione planimetrica dell'altimetria attraverso la realizzazione di curve di livello.	Vettoriale	.shp
Discariche	Elementi poligonali rappresentanti aree degradate da attività antropiche pregresse ed utilizzate come discariche.	Vettoriale	.shp
Elemento idrico	Rappresentazione del tracciato del flusso d'acqua	Vettoriale	.shp
Esposizione solare	Percentuale di superficie comunale esposta a sud	Raster	.shp ; .xls
Fiumi torrenti e altri corsi d'acqua	Elementi lineari rappresentanti fiumi, torrenti e corsi d'acqua	Vettoriale	.shp
Invaso artificiale	Rappresentazione della superficie di bacini artificiali ottenuti da sbarramenti con dighe o prodotti da attività produttive (attività estrattive, saline, etc.)	Vettoriale	.shp
Modello Digitale del Terreno	Modello Digitale del Terreno (DTM) di precisione, con passo di campionamento di 1 m e 5 m che descrive in modo dettagliato l'andamento del terreno.	Raster	WGS.ASC
Opere di regimazione idraulica	Entità che costituiscono forme di controllo e di adeguamento della conformazione idrografica	Vettoriale	.shp
Ortofoto e foto aree	Visualizzazione immagini aeree e telerilevate della Sardegna	-	-
Pascoli ed incolti	Terreno coperto da vegetazione destinata a pascolo o non soggetta a coltivazione	Vettoriale	.shp
Perimetrazioni aree percorse dal fuoco 2005 - 2013	Superfici interessate da fuoco maggiori di 0,1 HA	Vettoriale	.shp
Punto di raccolta rifiuti	Elementi atti alla raccolta dei rifiuti	Vettoriale	.shp
Qualità ambientale delle acque superficiali	Qualità ambientale dei corpi idrici superficiali secondo i dati provenienti dai laboratori dell'Agenzia Regionale Per l'Ambiente della Sardegna	Vettoriale	.shp
Rete stradale	Elementi lineari rappresentanti la viabilità su gomma	Vettoriale	.shp
Saline e saline storiche	Elementi puntuali identificanti le aree estrattive per la produzione di sale marino	Vettoriale	.shp
Serie storica misure idrometriche	Misure dell'altezza di precipitazione	-	pdf

Denominazione del dato	Descrizione	Rappresentazione spaziale	Formato file
Serie storica temperature	Serie Storica delle temperature minime e massime giornaliere, media mensile e media normale	-	pdf
Siti inquinati	Elementi poligonali rappresentanti i siti inquinati individuati nell'ambito del censimento e mappatura delle aree potenzialmente inquinate (D.Lgs 22/97 e D.M. 471/99).	Vettoriale	.shp
Specchio d'acqua	Rappresentazione della superfici coperte da "acque ferme: laghi, stagni, paludi.	Vettoriale	.shp

Tra tutti i dati geoambientali presenti in Tabella 11 alcuni sono stati impiegati nel modello come variabili principali, altri sono stati utilizzati come variabili secondarie al fine di analisi più dettagliate mentre altri ancora, non sono stati impiegati ma utilizzati come supporto all'attività. Tuttavia, essi sono stati trattati e risultano essere disponibili per elaborazioni ed implementazioni future. Infine, in alcuni casi è stato controllato e quando possibile aggiornato, il dettaglio del dato fornito dal geoportale, come ad esempio per isoipse e aste fluviali in riferimento alla quota.

3.4 I DATI DEMOGRAFICI

Le informazioni demografiche di una popolazione residente in un data area sono fondamentali per il calcolo della frequenza di una determinata patologia nell'area considerata. L'incidenza e la prevalenza sono due strumenti che vengono utilizzati per esprimere tale frequenza, per una data popolazione, in relazione rispettivamente ad un intervallo di tempo o ad un preciso istante nel tempo. Di conseguenza, nel progetto di ricerca svolto, i dati demografici relativi alla popolazione sarda sono stati acquisiti ed elaborati al fine di calcolare l'incidenza del T1D e la prevalenza di ASDs in Sardegna (Capitolo4). Tali misure di frequenza rappresentano una delle variabili utilizzate nel modello correzionale oggetto del progetto stesso. A tale scopo, il portale Geo-Demo dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) (<http://demo.istat.it/>) rappresenta l'unica fonte di acquisizione dei dati demografici utilizzata.

All'interno di tale portale, le informazioni sono state acquisite dalla ricostruzione intercensuaria della popolazione e dalla ricostruzione intercensuaria del bilancio demografico. L'unità di analisi territoriale alla base della ricostruzione è il Comune e di conseguenza, i risultati a livello sovra comunale sono ottenuti mediante processi di aggregazione. I dati acquisti sono stati poi elaborati di volta in volta sulla base delle necessità dell'attività svolta (Capitolo 4). Oltre ad essere stati elaborati ai fini del calcolo di incidenza e prevalenza delle patologie, i dati demografici sono stati utilizzati durante l'attività di ricerca al fine valutare l'andamento demografico della popolazione residente nei Comuni della Sardegna.

La ricostruzione intercensuaria della popolazione residente

In generale, la ricostruzione intercensuaria della popolazione residente si basa sulle informazioni scaturite dalCensimento più recente, congiuntamente all'analisi dei flussi demografici quali nascite, decessi e migrazioni intercorsi nel periodo intercensuale di dieci anni. I dati di popolazione ricostruiti sono alla base delle statistiche demografiche (come ad esempio le previsioni statistiche di una popolazione), rappresentano quindi il risultato di un'elaborazione statistica e pertanto sono stati trattati come dati puramente statistici. Inoltre, i dati disponibili sul portale Geo-Demo relativi alla ricostruzione intercensuaria della popolazione residente si riferiscono a tre differenti intervalli di tempo (1982-1991; 1992 - 2001; 2002-2011) per i quali le metodiche ricostruttive risultano essere simili (ISTAT, 2013).

Ricostruzione intercensuaria della popolazione residente per gli anni 1982 - 1991

Fornisce i risultati ottenuti dalla ricostruzione della popolazione residente nei comuni italiani, per sesso ed età al primo gennaio degli anni compresi tra il 1982 e il 1991. In riferimento alla suddivisione amministrativa

comunale del territorio italiano al Censimento del 1981, tale ricostruzione è stata eseguita partendo dall'aggiornamento dei dati censuari riclassificandoli sulla base dei flussi demografici (nascite, decessi, iscrizioni e cancellazioni anagrafiche) e confrontandoli con i dati censuari del 1991 rendendo così possibile una redistribuzione dei saldi residui ricostruendo la popolazione per "generazione". Il dato è visualizzabile in due differenti formati, *standard* e *per elaborazione* in relazione alla popolazione totale e alle sole popolazioni maschile e femminile. Inoltre, è possibile visualizzare l'informazione desiderata in base a diversi livelli di aggregazione di dati a seconda dell'ambito territoriale: nazionale, regionale, provinciale e comunale.

Ricostruzione intercensuaria della popolazione residente per gli anni 1992 -2001

La metodica ricostruttiva impiegata è la medesima applicata per la ricostruzione precedente. Aggiornando la popolazione residente censita nel 1991 sulla base dei flussi demografici sono stati ricavati i dati confrontati poi con quelli scaturiti dal censimento del 2011 dando luogo, come in precedenza, a dei residui ridistribuiti nell'intervallo intercensuario mediante processi di interpolazione. A partire da questa ricostruzione i dati possono essere scaricati in formato .csv.

Ricostruzione intercensuaria della popolazione residente per gli anni 2002 -2011

Questa ricostruzione demografica differisce dalle precedenti poichè eseguita a carattere longitudinale, in quanto ricostruisce l'andamento demografico intercensuario di ciascuna generazione singolarmente, con la ricostruzione dei totali ottenuta in ogni anno per somma delle singole *esperienze* generazionali. (ISTAT, 2013). Inoltre, viene introdotta per la prima volta la distinzione tra popolazione residente di cittadinanza italiana e residenti stranieri.

La ricostruzione intercensuaria del bilancio demografico

A differenza delle ricostruzioni intercensuarie della popolazione residente, la ricostruzione dei bilanci demografici per ciascun comune è disponibile solo per gli intervalli di tempo 1991-2001 e 2001-2011, e singolarmente per gli anni 2012, 2013, 2014. Tale ricostruzione viene eseguita al fine di fornire delle misure di consistenza di una popolazione in quanto indica la popolazione residente di cittadina italiana al 1 gennaio di ogni anno e quella al 31 dicembre, insieme a tutti i flussi demografici che hanno caratterizzato l'andamento demografico di una popolazione in quell'anno ossia: nascite, decessi, iscrizioni da e per altri comuni, iscrizioni da e per Paesi esteri ed acquisizione della cittadinanza italiana.

3.5 I DATI CLINICI

Insieme ai dati demografici di cui sopra, i dati clinici relativi a ciascuna delle patologie considerate risultano essere fondamentali per il calcolo dell'incidenza e della prevalenza delle stesse patologie. Tali dati clinici si riferiscono in particolare al numero di pazienti per ciascuno dei Comuni delle aree di studio considerate a seconda della patologia considerata.

I dati del T1D

I dati clinici relativi ai pazienti di T1D di 377 Comuni della Sardegna, sono stati forniti dal Centro Diabetologico dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari, diretto dal Dott. Marco Songini e che rappresenta il Centro di riferimento regionale per lo studio e la cura del DM e delle patologie metaboliche. In particolare, i dati resi a disposizione sono stati forniti in due diversi istanti di tempo nel corso dei tre anni.

Un primo file .xls contenente i dati relativi al numero di pazienti di T1D dai 0 ai 14 anni di età, per la totalità dei Comuni sardi e il cui onset risaliva all'intervallo di tempo 1989-2009, è stato utilizzato per una elaborazione preliminare al fine di valutare la correlazione tra la totalità dei pazienti di T1D, senza

distinzione di genere e i fattori ambientali in esame. Un secondo ed aggiornato file *.xls* è stato in seguito messo a nostra disposizione. Tale file, contenente per ciascuno dei 377 Comuni il numero dei pazienti distinti per sesso e per fasce di età, ha permesso di svolgere una valutazione più accurata della correlazione tra la frequenza del T1D ed i fattori ambientali.

I dati della MS

Nel presente lavoro di ricerca svolto sono stati utilizzati i dati clinici di 292 pazienti di MS, 94 maschi e 198 femmine (Cocco et al., 2011) residenti in 25 comuni della parte sud-occidentale della Sardegna (23 Comuni della provincia di Carbonia-Iglesias e 2 Comuni della provincia di Cagliari). I dati in questione sono stati forniti dal Centro per la Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria presso l'Ospedale Binaghi di Cagliari diretto dalla Dott.ssa Maria Giovanna Marrosu.

I dati del ASDs

I dati di oltre mille pazienti di ASDs residenti in 86 Comuni del Sud Sardegna sono stati utilizzati ai fini della ricerca svolta. Le informazioni, distinte per genere e comprendenti sia la data di nascita di ciascun paziente sia la data di diagnosi della patologia, sono stati forniti dal Dott. Giuseppe Doneddu, direttore del Centro per lo studio dei disturbi pervasivi generalizzati del bambino dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari.

Bibliografia

- Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M. *More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: Temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth*. Diabetes 2013, 62 (10): 3542 - 3546.
- Carmignani L, Pertusati PT, Barca S, Carosi R, Di Pisa A, Cattiglio M, Musumeci G, Oggiano A. *Struttura della catena ercinica in Sardegna: guida all'escursione*. Ed. Gruppo Informale di Geologia Strutturale 1992.
- Carmignani L., Oggiano G., Barca S., Conti P., Salvadori I., Eltrudis A., Funedda A. & Pasci S. (2001) - Geologia della Sardegna. Note illustrative della Carta Geologica in scala 1:200.000. Mem. Descr. Carta Geol. It., LX, 283 p., Servizio Geologico d'Italia, Roma.
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. *Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia*. Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (11): 1282-1289.
- Coulon C. *Le volcanism calc-alkalin Cenozoique de Sardigne (Italie): Petrographie, geochemie, et genesè des laves andesitiques et de ignimbrites: signification gèodinamique*. Thèse, Université de Droit, D'Economie et des Sciences D'Aix, Marseille, 1977.
- Istituto Nazionale di Statistica-ISTAT. *Ricostruzione della popolazione residente per età, sesso e cittadinanza nei comuni*. ISTAT 2013.
http://www.istat.it/it/files/2013/09/indicatoridemografici_26_09_2013_def.pdf?title=Ricostruzione+della+popolazione+residente++26%2Fset%2F2013++Testo+integrale.pdf
- Fadda A, Ottelli L, Perna G. *Il Bacino Carbonifero del Sulcis: geologia, idrogeologia, miniere*. Carbosulcis S.p.A. Cagliari, 1994.
- Marcello A, Pretti S, Salvadori I. *Le prospezioni geominerarie in Sardegna: la prospezione geochimica strategica*. Boll Serv Geol It XCIC, Roma 1978, 99:277-310.
- Marcello A, Pretti S, Valera P. *The Cagliari, Nuoro, and Sassari sheets of the geochemical map of Italy: explanatory notes*. In: Geochemical Baselines of Italy. Pisa, Pacini Eds, 2003.
- Marcello A, Pretti S, Valera P, Agus M, Boni M, Fiori M. *Metallogeny in Sardinia (Italy): from the Cambrian to the Tertiary*. Field Trip Guide Book, 32nd International Geological Congress, Florence (Italy). August 20-28, 2004.
- Marcello A, Mazzella A, Naitza S, Pretti S, Tocco S, Valera P, Valera R. *Metallogenic and Geo-resources map of Sardinia* 2008.
- Oggiano G, Di Pisa A. *Introduction to the Sardinia geologic evolution*. In *Guide-book to the field trips in Sardinia, WRI-10*. Rendiconti Facoltà di Scienze dell'Università di Cagliari 2001, LXXI, 2: 5-11.
- Pretti S, Salvadori I, Uras I, Valera R, Zuffardi P. *The Metallogeny of Sardinia (Italy)*. In Mem. Fis. Acc. Lincei 1990, 9, 1, 23-48.
- Sanna A, Pretti S, Marcello A, Valera P. *Geochemistry of Cd in Sardinia: regional scale studies*. International Cadmium Symposium 2015-ICS 2015, Sassari 25-24 giugno 2015, Congress Proceedings pag.19.
- Tamburrini D, Violo M. *Il giacimento baritico di Barega (Iglesiente)*. Estratto dai Rendiconti della Società Mineralogica Italiana. Anno XXI, 1965.
- Valera P. *Ambiente naturale e metalli pesanti in Sardegna*. Ambiente e salute, tra scienze e progresso, Sardegna Ricerche, Pula, 22 aprile 2008.
- Valera P, Marcello A, Pretti S. *Geothermal occurrences in Sardinia – preliminary report*. 33rd International Geological Congress, Oslo 2008 1342963.
- Valera P, Valera R. *Profilo Geo-Giacimentologico della Sardegna*. In Archeo-Metallurgia in Sardegna: dale origini al primo ferro. Delfis, ed. 2011, 42 - 51
- Valera P, Zavattari P, Sanna A, Pretti S, Marcello A, Mannu C, Targhetta C, Bruno G, Songini M. *Zinc and other metals deficiencies and risk of type 1 diabetes: an ecological study in the high risk Sardinia island*. PLoS ONE 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0141262..
- Zuffardi P. *Giacimentologia, prospezione mineraria, problemi geo-ambientali*. Pitagora Editrice, 2002.

4. TRATTAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI

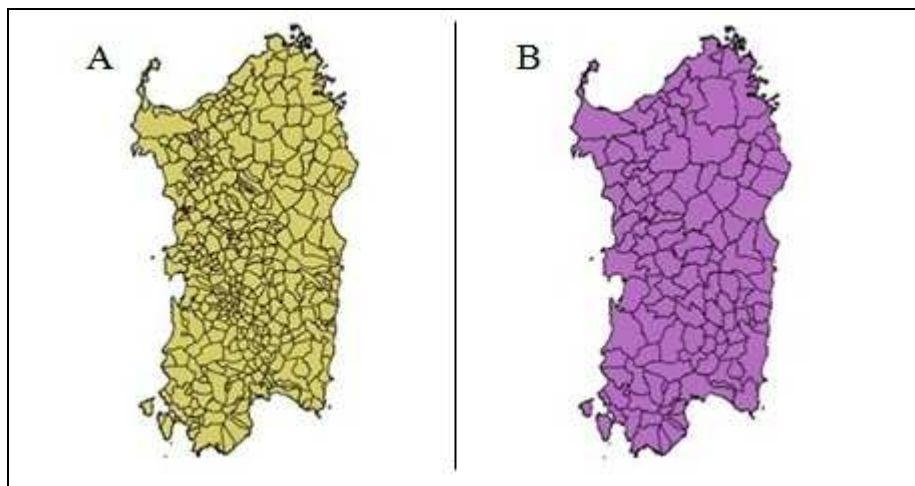
Nel precedente capitolo sono stati introdotti i dati geoambientali, demografici e clinici, alla base del modello correlazionale oggetto di studio. Questi dati, reperiti da varie fonti (Database delle Georisorse del DICAAR, Geoportale della Regione Sardegna, portale Geo-Demo dell'ISTAT, registri e archivi medici) nella maggior parte dei casi sono stati acquisiti in formati non idonei ad una immediata elaborazione. Per quanto riguarda i vari strati informativi acquisiti in formato *pdf* o quelli riferiti ad un ambito territoriale differente da quello oggetto di studio, è stato necessario trattare i dati al fine di renderli elaborabili. Di conseguenza, tramite programmi open source è stato necessario convertire i file *.pdf* in formato *.xls* mentre, in ambiente GIS mediante strumenti di *geoprocessing*, le informazioni riferite all'intero territorio regionale sono state riferite ad ambiti territoriali comunale ed intercomunale. Le modalità con le quali ogni singolo strato informativo è stato trattato e poi elaborato vengono descritte nel presente capitolo.

4.1 Ambiti territoriali di studio

La correlazione tra la frequenza delle patologie e gli strati informativi in esame, è stata valutata sia in relazione a ciascuno dei 377 Comuni della Sardegna sia in riferimento ad un ambito intercomunale rappresentato da aree costituite da uno o più Comuni. Inizialmente, tutti i dati acquisiti (geoambientali, demografici e clinici) sono stati trattati ed elaborati in modo tale da riferire l'informazione su base comunale. Per ciascun Comune è possibile conoscere quindi, tra le altre, le informazioni geochimiche, litologiche, demografiche, incidenza e prevalenza delle patologie, ad esso relative.

In un secondo momento e solamente per quanto riguarda il T1D (patologia per la quale i dati clinici a disposizione sono rappresentativi di tutta la Sardegna), si è deciso di applicare il modello su scala intercomunale. Ciò è stato possibile sfruttando le numerose peculiarità litologiche dell'Isola (Capitolo3). A seconda di tali caratteristiche infatti, in uno stesso contesto litologico molti elementi risultano essere associati tra loro. Tale associazione, usata nel passato dai prospector minerali per identificare i giacimenti minerali, implica che, in una stessa litologia, elevati o bassi tenori di certi elementi possono indicare elevati o bassi tenori degli elementi a loro associati. Di conseguenza, in riferimento alla litologia principale, più Comuni aventi le stesse caratteristiche litologiche possono essere considerati come facenti parte di un'unica area. Tale considerazione ha permesso l'identificazione di 109 aree litologicamente omogenee (HA) costituite da uno o più Comuni della Sardegna (Figura 12).

Figura 12: A) Suddivisione amministrativa del territorio regionale (da Geoportale Sardegna); B) Suddivisione del territorio regionale in 109 aree litologicamente omogenee



La totalità degli strati informativi acquisiti e trattati in precedenza su base comunale, è stata quindi ritrattata al fine di rendere l'informazione relativa ad ogni singola area omogenea.

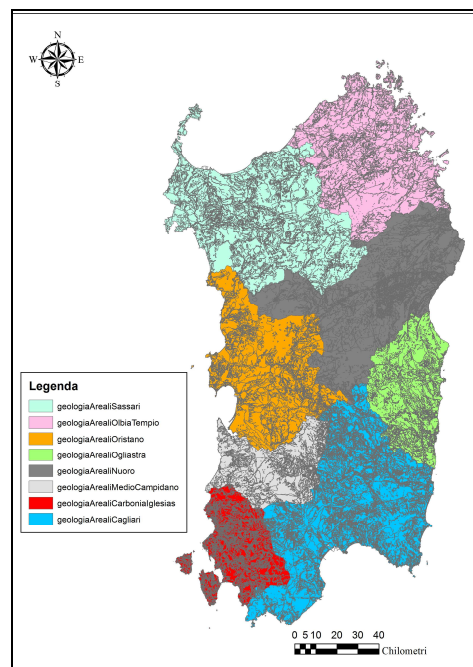
4.2 Trattazione ed elaborazione dei dati ambientali

I dati ambientali utilizzati durante il progetto di dottorato sono stati acquisiti sia dal Geoportale della Regione Sardegna sia dal Database delle Georisorse del DICAAR (Capitolo3). Come accennato in fase di introduzione al presente capitolo, il lavoro di trattazione dei dati geoambientali è stato svolto principalmente per *adattare* l'informazione acquisita alle finalità del progetto di ricerca. Essendo infatti i dati geoambientali contenuti nel Geoportale riferiti alla totalità del territorio regionale e assumendo come unità spaziale di studio gli ambiti comunale e sovracomunale, è stato necessario trattare le varie informazioni in modo tale da riferirle a tali unità spaziali scelti e poterle quindi elaborare. Per lo stesso motivo, le informazioni disponibili in formati non idonei ad una immediata elaborazione, sono state trattate e rese disponibili in formati ad essa idonei (ad esempio in formato.xls). In tale paragrafo, per ogni strato informativo considerato, sia esso acquisito dal Geoportale (Tabella20) o dal Database delle Georisorse (Capitolo3.2) vengono indicate le principali metodiche di trattazione ed elaborazione.

I dati della geologia areale e lineare

Le informazioni sulla geologia della Sardegna reperite dal Geoportale della Regione si riferiscono sia a elementi areali (geologia a scala 1:25.000) sia a elementi lineari (prevalentemente strutture disgiuntive). Esse provengono in parte dal progetto CARG e in parte da estrazione degli elementi areali e lineari dalla carta geologica della Sardegna. In particolare, le informazioni geologiche sono contenute in 8 files *.shp*, uno per ciascuna delle province della Sardegna (Figura 13).

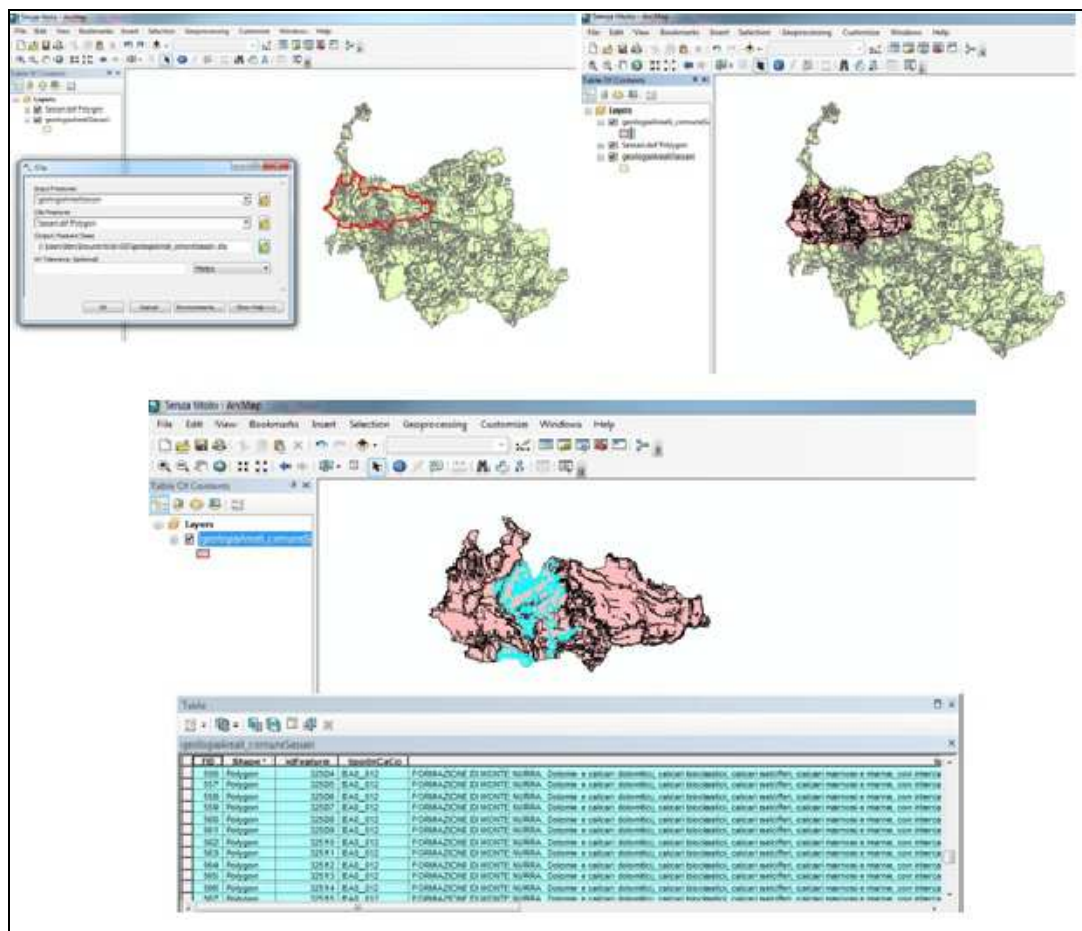
Figura 13: Rappresentazione degli 8 files *.shp* contenenti le informazioni geologiche della Sardegna (da Sardegna Geoportale)



Come è possibile notare in figura, l'informazione presente nel Geoportale è riferita ad una dimensione territoriale differente da quello assunto nel progetto svolto. Al fine quindi di riferire l'informazione su base comunale e intercomunale, è stato necessario *tagliare* il dato attraverso operazioni di *geoprocessing* con

software GIS. A tale scopo, è stato utilizzato il software *ArcMap10.1* ed in particolare lo strumento di geoprocessing denominato *clip* (Figura 14). Tale strumento, consente infatti di *tagliare* un layer di input (input features) sulla base di un layer di ritaglio (clip features), ottenendo come risultato un terzo layer denominato layer ritagliato (output features). Ipotizziamo di dover ritagliare le informazioni geologiche della provincia di Sassari sulla base del limite territoriale del Comune di Sassari. Si assumono il layer *geologiaArealiSassari* come layer di input e il layer *Sassari.dxfPolygon* come layer di ritaglio (Figura 14A). Il risultato dell'operazione di clip è rappresentato dal layer *geologiaAreali_ComuneSassari* (Figura 14B) il quale contiene le informazioni geologiche riferite al solo Comune di Sassari (Figura 14C).

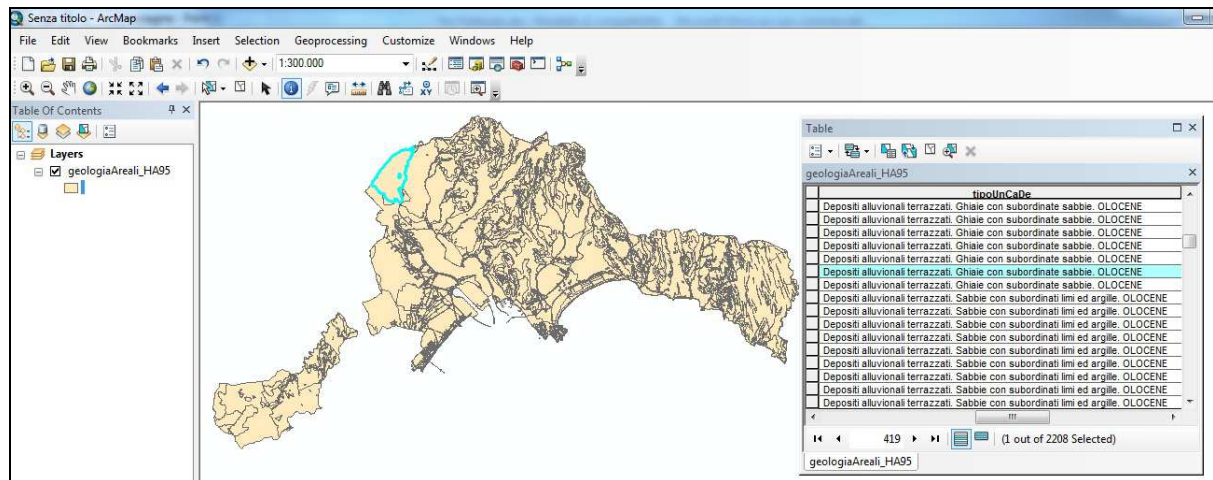
Figura 14: Operazione di Clip con ArcMap10.1 per quanto riguarda le caratteristiche geologiche del Comune di Cagliari



L'operazione sopra descritta è stata eseguita per la totalità dei Comuni della Regione e per le 109 HA, in modo da disporre dell'informazione su base comunale e sovracomunale rispettivamente. Per eseguire tale operazione è stato necessario unire gli 8 files .shp per ciascuna delle Province mediante funzione di *merge* in GIS.

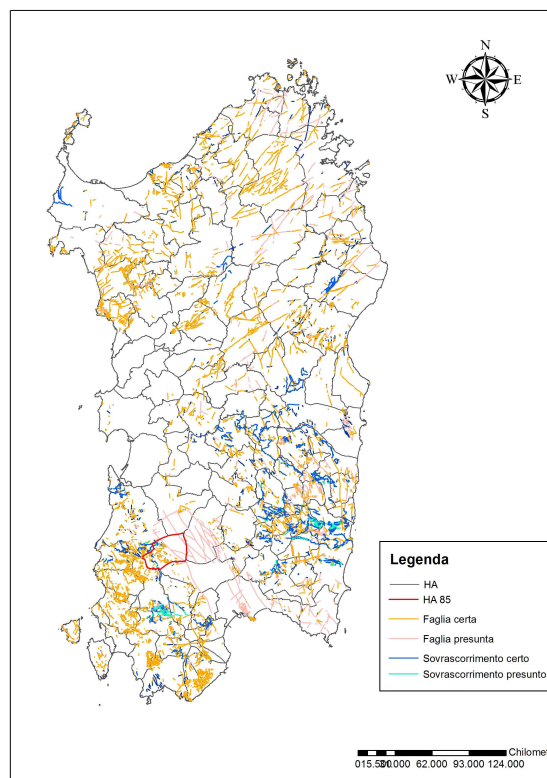
In Figura 15 è riportato il risultato dell'operazione di *clip* per relativamente all'informazione geologica della HA numero 95, comprendente i Comuni dell'area vasta cagliaritana.

Figura 15: Operazione di Clip con ArcMap10.1 per quanto riguarda le caratteristiche geologiche dell'area omogenea n°95.



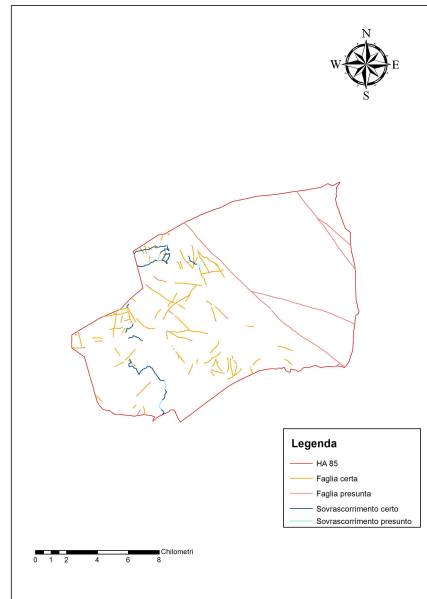
La stessa metodica applicata per lo strato informativo *geologia areali* è stata applicata per l'informazione relativa agli elementi lineari (Figura 16).

Figura 16: Schema dei lineamenti strutturali disgiuntivi della Sardegna (da Geoportale Sardegna)



Anche in questo caso, l'operazione di clip, è stata eseguita per tutti i Comuni e per tutte le HA della Sardegna. In Figura 17 è riportato il risultato della *clip* per la HA numero 85.

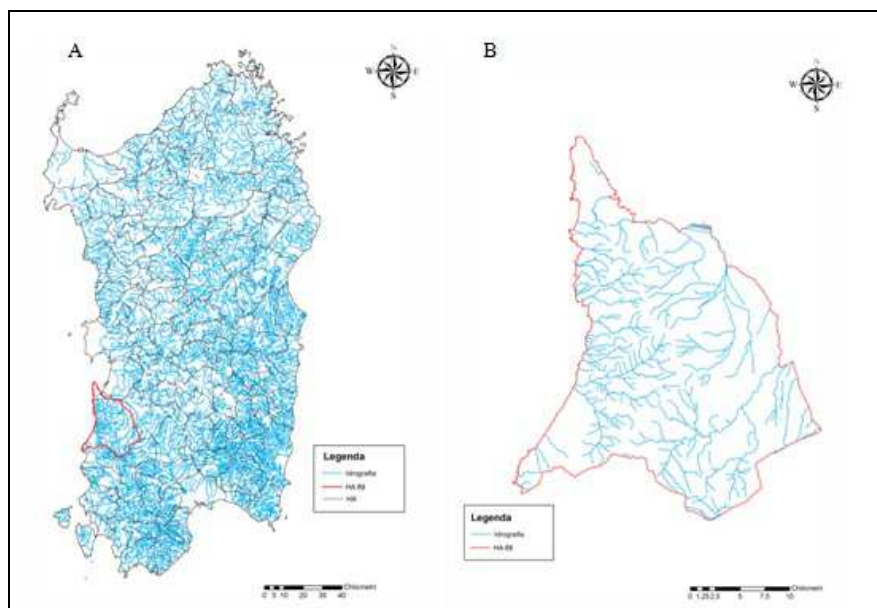
Figura 17: Esempio di lineazioni disgiuntive nel Comune di Villacidro (elaborazione dei dati reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna).



L'idrografia della Sardegna

Analogamente a quanto eseguito per gli altri strati informativi di cui sopra reperiti dal Geoportale regionale, l'informazione è stata trattata mediante software GIS al fine di renderla disponibile su scala comunale e intercomunale. Anche in questo caso, l'operazione di *taglio* è stata eseguita per tutti i 377 Comuni della Sardegna e per tutte le 109 HA. In Figura 18A è mostrata la rete idrografica relativa all'intero territorio regionale mentre in Figura 18B, è mostrata la rete idrografica della HA n°69.

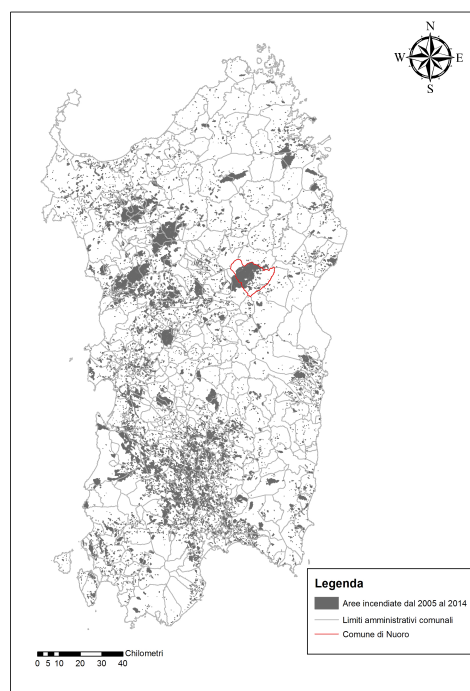
Figura 18: A: Rete idrografica della Sardegna (dal Geoportale della Regione Sardegna); B: Rete idrografica dell'area omogenea n°69 (elaborazione dei dati reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna).



Aree incendiate

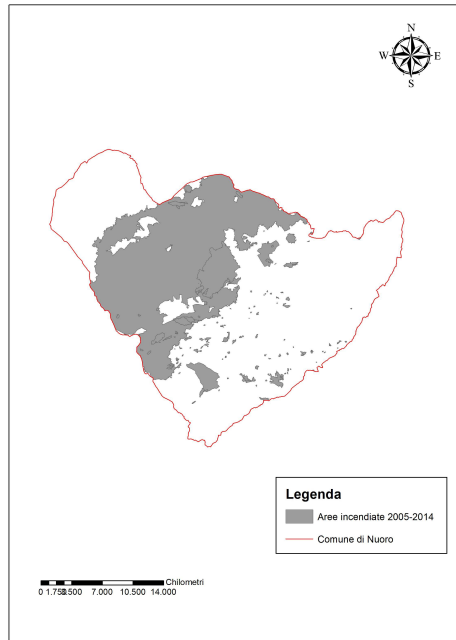
In Sardegna, dal 2005 al 2014, oltre 200.000 Ha di territorio regionale sono stati colpiti da incendi. E' noto che durante tali eventi, come conseguenza di processi di combustione, si verifica il rilascio di sostanze dannose per l'organismo, quali aromatici ed elementi accumulatisi nella copertura vegetativa. Tra i vari composti che vengono rilasciati nell'ambiente vi sono: policlorodibenzo-p-diossine (PCDDs) e policlorodibenzofurani (PCDFs) (Kim et al., 2003; Turci et al., 2009); PCBs (Martinez et al., 2000); PAHs (Martinez et al., 2000; Kim et al., 2003; Olivella et al., 2006; Vergnoux et al., 2011); particolato (Sapkota et al., 2005; Yokelson et al., 2007; Jaffe et al., 2008). Questi composti chimici, alcuni dei quali sono stati inseriti dal IARC nel gruppo1 delle sostanze certamente cancerogene, sono stati recentemente oggetto di studi scientifici, anche in relazione a patologie quali T1D, MS e ASDs. A tal proposito infatti, elevate concentrazioni di PCBs (Longnecker et al., 2001; Everett et al., 2006; Codru et al., 2007) e PCDDs (Everett et al., 2006) nel sangue sono state associate con il DM. Esposizioni prenatali agli stessi PCBs, ai PCDFs ed ai PAHs sembrerebbero inoltre coinvolti nello sviluppo dei ASDs (Nowack et al., 2015; Sheng et al., 2010). Prince et al. (2006), affermano come tra le patologie conseguenti ad esposizione lavorativa ai PCBs negli USA tra il 1940 ed il 1998 vi sia anche la MS. Numerosi studi, evidenziano anche come vi possa essere una correlazione tra la qualità dell'aria (livelli di PM_{2,5} e PM₁₀) e l'incremento di frequenza del T1D (Pearson et al., 2010) e ASDs (Talbot et al., 2015). Per queste ragioni, tra i dati geoambientali trattati nel presente lavoro di ricerca è stata considerata, per ciascuno dei Comuni della Sardegna e per ciascuna delle HA, la percentuale rispetto al totale delle aree interessate da incendi, al fine di valutarne l'eventuale correlazione con la frequenza delle patologie. I dati sono state reperiti anche in questo caso dal Geoportale della Regione Sardegna, all'interno del quale sono disponibili gli strati informativi *perimetrazioni aree percorse dal fuoco* contenenti le informazioni (in poligoni) delle aree interessate da incendi, di estensione superiore ai 1000 m², dal 2005 al 2014. Per ciascuno di questi anni è possibile scaricare un file *.shp* contenenti le aree del territorio regionale colpite da incendio. Mediante la funzione di geoprocessing *merge* è possibile in *arcmap10.1* accorpate le informazioni contenute in files *.shp* diversi in un unico files *.shp*.

Figura 19: Aree interessate da incendio in Sardegna dal 2005 al 2014 (dal Geoportale della Regione Sardegna).



In Figura 19 vengono mostrate le aree colpite da incendio in Sardegna dal 2005 al 2014. Applicando la funzione di *clip* con il software GIS *arcmap10.1*, l'informazione è stata *tagliata* e resa disponibile su scala comunale e intercomunale (Figura 20).

Figura 20: Aree interessate ad incendio dal 2005 al 2014 nel Comune di Nuoro (elaborazione dei dati reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna).



La funzione di *clip* restituisce come risultato un nuovo file *.shp* i cui attributi risultano essere quelli relativi alla *output feature*. A questo punto, sono state sommate le aree dei singoli poligoni ottenendo quindi la superficie totale interessata da incendio per un determinato Comune e per un determinato anno. Tale procedura, la quale ha richiesto un lungo periodo di tempo per essere completata, è stata eseguita per ciascuno dei 377 Comuni della Sardegna e per ciascuna delle 109 HA, sia per ogni singolo anno sia per l'intero intervallo di tempo.

Misure termo-pluviometriche

In letteratura vi sono numerosi studi secondo i quali lo stato di salute dell'uomo sia legato ai cambiamenti climatici generati per esempio dall'effetto serra, dalla fluttuazione di temperatura e piovosità o ancora dalle varie problematiche dovute al fenomeno delle piogge acide (Mc Michael et al., 2006; Haines et al., 2004, 2006).

Le serie storiche delle misure termo-pluviometriche sono state reperite in formato *.pdf* (Figura 21) dal Geoportale della Regione Sardegna. Si tratta in particolare dei dati relativi alle temperature medie massime e minime registrate giornalmente da 235 stazioni localizzate su tutto il territorio regionale, a partire dal 1982 fino al 2002. Per ciascuna stazione però i dati non fanno riferimento ad un intervallo di tempo omogeneo e non sono completi. Per alcune stazioni infatti è possibile che all'interno di un determinato anno non siano disponibili i dati relativi a tutte e dodici le mensilità.

A causa dell'impossibilità di utilizzare i dati per una qualsiasi elaborazione, in quanto contenuti in files *.pdf*, è stato necessario applicare una laboriosa procedura, in termini di tempo, al fine di rendere le informazioni

adatte all'elaborazione. In primo luogo, è stato necessario ricercare sul web un software *open source* (<http://smallpdf.com/>) che permettesse di convertire, nel modo più preciso possibile, i files .pdf in formati più consoni (.xls). La conversione, non rigorosa, ha permesso di ottenere dei files .xls da *ricostruire* in quanto le informazioni non risultavano essere disposte nel modo corretto (colonne sfalsate).

Figura 21: Estratto di un file .pdf contenente le serie storiche delle temperature

Idrografico di Cagliari Stampa di controllo di Termometria (°C) - Del 02/07/2009 (Dati giornalieri)													
2690 - CAGLIARI													
1991	Gennaio		Febbraio		Marzo		Aprile		Maggio		Giugno		1991
Giorni	Massima	Minima	Massima	Minima	Massima	Minima	Massima	Minima	Massima	Minima	Massima	Minima	Giorni
1	15,0	9,0	12,0	5,0	18,0	9,0	17,0	9,0	19,0	11,0	19,0	14,0	1
2	16,0	8,0	12,0	9,0	19,0	12,0	17,0	8,0	20,0	13,0	21,0	14,0	2
3	16,0	10,0	12,0	9,0	18,0	12,0	19,0	8,0	17,0	13,0	22,0	16,0	3
4	13,0	6,0	14,0	8,0	17,0	10,0	20,0	10,0	18,0	9,0	25,0	15,0	4
5	13,0	9,0	12,0	7,0	17,0	11,0	17,0	13,0	19,0	10,0	27,0	17,0	5
6	16,0	9,0	12,0	6,0	17,0	12,0	17,0	11,0	18,0	11,0	27,0	18,0	6
7	17,0	9,0	14,0	6,0	20,0	13,0	18,0	11,0	17,0	9,0	27,0	17,0	7
8	17,0	11,0	15,0	8,0	19,0	17,0	18,0	12,0	18,0	9,0	27,0	17,0	8
9	18,0	11,0	15,0	9,0	20,0	13,0	17,0	11,0	18,0	13,0	28,0	18,0	9
10	19,0	11,0	18,0	9,0	19,0	11,0	20,0	10,0	19,0	11,0	30,0	20,0	10
11	19,0	6,0	10,0	7,0	19,0	10,0	23,0	11,0	20,0	14,0	26,0	20,0	11
12	19,0	7,0	10,0	4,0	19,0	11,0	20,0	7,0	20,0	11,0	26,0	16,0	12
13	15,0	6,0	11,0	5,0	19,0	11,0	18,0	12,0	19,0	12,0	26,0	16,0	13
14	15,0	8,0	10,0	4,0	18,0	13,0	19,0	13,0	20,0	11,0	25,0	16,0	14
15	17,0	9,0	13,0	4,0	18,0	13,0	18,0	15,0	20,0	12,0	25,0	19,0	15
16	16,0	11,0	14,0	7,0	18,0	13,0	19,0	16,0	19,0	15,0	25,0	19,0	16
17	17,0	10,0	15,0	11,0	19,0	12,0	19,0	15,0	19,0	12,0	26,0	16,0	17
18	12,0	9,0	17,0	9,0	18,0	11,0	14,0	9,0	19,0	10,0	26,0	16,0	18
19	11,0	2,0	14,0	10,0	19,0	12,0	17,0	10,0	20,0	10,0	25,0	16,0	19
20	14,0	6,0	14,0	10,0	19,0	12,0	16,0	7,0	19,0	11,0	28,0	20,0	20
21	14,0	7,0	17,0	9,0	19,0	10,0	15,0	7,0	19,0	14,0	26,0	16,0	21
22	13,0	7,0	17,0	10,0	19,0	14,0	15,0	5,0	22,0	13,0	25,0	16,0	22
23	13,0	7,0	17,0	7,0	20,0	14,0	17,0	8,0	20,0	13,0	26,0	20,0	23
24	15,0	10,0	19,0	7,0	17,0	14,0	17,0	10,0	22,0	15,0	30,0	20,0	24
25	15,0	11,0	19,0	8,0	17,0	10,0	16,0	9,0	21,0	14,0	33,0	20,0	25
26	13,0	11,0	17,0	9,0	17,0	11,0	18,0	10,0	18,0	13,0	32,0	21,0	26
27	12,0	11,0	17,0	9,0	17,0	13,0	18,0	10,0	18,0	13,0	27,0	22,0	27
28	14,0	7,0	18,0	9,0	16,0	12,0	18,0	9,0	19,0	12,0	27,0	21,0	28
29	14,0	6,0	16,0	11,0	16,0	11,0	17,0	10,0	19,0	16,0	27,0	21,0	29
30	14,0	5,0	16,0	10,0	16,0	10,0	17,0	9,0	19,0	17,0	26,0	16,0	30
31	14,0	5,0	17,0	10,0	17,0	10,0	17,0	9,0	19,0	17,0	26,0	16,0	31
assol. medie diurna norm.	19,0	2,0	19,0	4,0	20,0	9,0	23,0	5,0	25,0	9,0	33,0	14,0	assol. medie diurna norm.
	15,0	8,1	14,5	7,6	18,1	11,8	17,6	10,2	19,3	12,3	26,3	17,8	
	11,6		11,1		15,0		13,9		15,8		22,0		
	10,6		11,1		12,7		14,9		18,5		22,5		

Una volta ricostruiti i files per ciascuna delle 235 stazioni (Figura 22) è stato necessario valutare il numero di stazioni termo-pluviometriche per le quali le informazioni risultavano essere il più complete possibile e riferite ad un intervallo di tempo ampio in modo tale da rendere le elaborazioni significative dal punto di vista statistico.

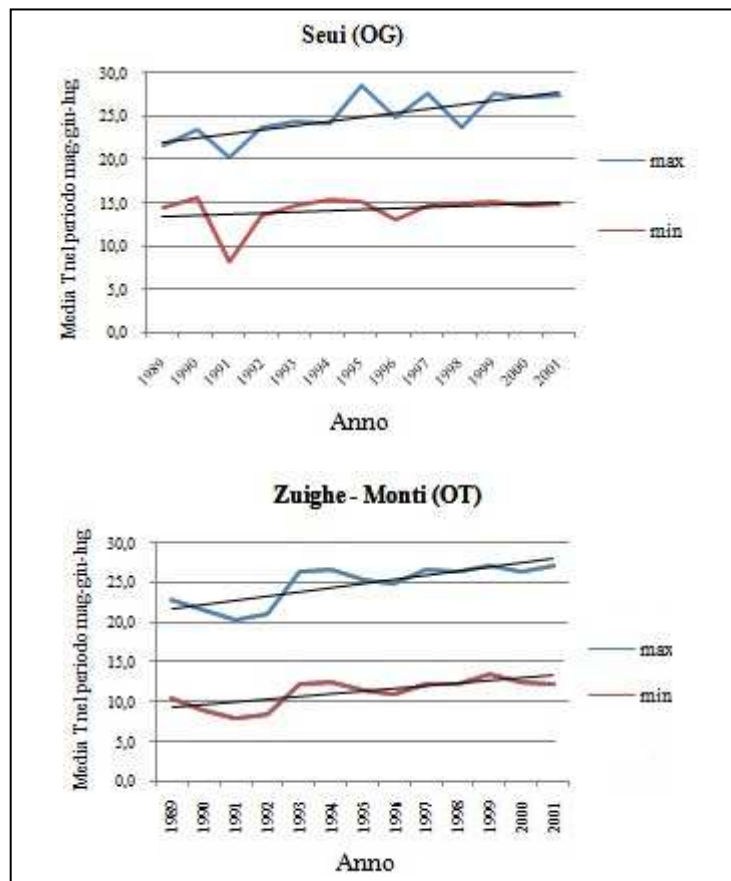
Figura 22: Estratto di un file .xls contenente le serie storiche delle temperature

Stazione termo-pluviometrica	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre
Aglientu	4,3	3,6	7,1	5,4	7,6	13,1	18,6	19,5	17,2	12	7,8	3,9
Aggiu	3,8	3,4	6,7	5,3	8	14,1	17,9	19,1	16,6	10,7	6,6	3,1
Alà dei Sardi	1,7	1,8	5,6	3,4	5,6	12,5	15,3	15,6	14	9,2	5,5	0,8
Arqueri	1,3	0,8	4,8	2	4,8	11	15,2	16,5	13,5	8,3	3,8	0,7
Barisardo	5,4	5,4	8,6	7,4	9,2	15,9	19,5	20,7	18,8	14,4	9,5	6,3
Barrali	7,8	8,3	13,5	13,4	14,6	23,4	24,3	23,6	22,8	17	12,4	7,8
Bassacutena	2,5	4,5	5,4	5,9	7,7	12,7	15,8	15,6	15,5	10,3	6,5	1,4
Bau Maugeris	0	1,1	3,4	1,9	4	9,6	13	13,6	11,9	8,3	4	0,4
Benetutti	4,1	4,4	8,4	6,2	9,7	15,6	18,9	20,3	16,8	11,2	8,2	3
Borore	4,1	4	7,6	5,7	7,6	11,6	17,5	18,6	16,3	11,7	7,4	3,7
Budoni	6,1	6,7	8,6	8,4	10,5	15,8	19,3	19,4	18,4	13,6	9,5	6,7
Busachi	4,4	4,5	7,8	6,5	7,4	15,5	17,6	18	16,4	11,7	8,5	5
Caddu	3,9	3,5	7,4	6,1	8	14,1	18	18,8	16,8	10,7	7,2	3,3
Cagliari	8,1	7,6	11,8	10,2	12,3	17,8	21,2	21,9	21,3	15,9	12,1	7,3
Calangianus	2	2,3	5,3	3,3	5,4	11,9	15,7	15,4	14,9	9,6	5,4	1,5
Capoterra	6,3	6,2	9,8	8,8	10,7	16,5	20,6	21,5	20,4	15,2	10	6,4
Cargeghe	1,4	3,4	8,3	4,7	6,3	11,7	13,9	16,4	13,6	10,8	6,6	1,2
Castiadas	5	4,7	8,3	6,7	8,7	14,4	18,2	19,4	18	13,7	9,1	5,8
Colonia Penale	2,7	2	5,4	3,3	5,3	10,8	15,1	16,1	14,7	10,2	4,9	2
Corongiu	7,9	5,8	10,5	9,2	10,4	16,9	21,6	22	19,4	13,3	11	6,8
Decimomannu	3,7	4,7	8,5	6,2	9,1	16,1	18,6	21	18,5	13,5	8,7	3,9
Desulo	2	2,3	6,4	4	6	13,3	16,6	17,8	14,8	9,6	5,3	2,1
Domus de Maria	4,9	4,3	7,6	7,8	9,2	16	19,8	20	18,4	17	7,8	5
Fertilia	6,1	5,2	9,6	8,1	10,8	16,1	18,6	19,6	18,6	13,9	9,4	4,3
Flumentepido	5,1	5,5	8	7,1	9,1	14,3	17,5	18,6	18,4	13,5	9,4	4,9
Fluminimagiore	5,7	5,5	9,2	7,7	9,3	14,9	18	18,9	18	13,8	9,1	4,7

In particolare, solo per 77 stazioni sulle 235 stazioni totali è possibile disporre di un dato completo (media mensile delle temperature massime e minime) riferito all'intervallo di tempo 1989-2001. Tali dati sono stati elaborati al fine di valutare l'entità dell'eventuale cambiamento climatico in Sardegna. A partire dalle medie mensili delle temperature massime e minime di ciascuna delle 77 stazioni dal 1989 al 2001 è stato calcolato il valore medio di temperature massima e minima nei due periodi maggio-giugno-luglio e settembre-ottobre-

novembre nell'intervallo temporale in esame. Considerando la temperatura massima nel primo intervallo possiamo affermare come per tutte e 77 le stazioni termo pluviometriche, fatta eccezione per quelle di Busachi, Calangianus e Cargeghe, è stato riscontrato un incremento così come per ciò che concerne le temperature minime nello stesso periodo (maggio-giugno-luglio) in 71 stazioni su 77 esaminate. Valutando invece l'andamento nel tempo delle temperature massime e minime nei mesi di settembre-ottobre-novembre, un incremento delle massime è stato osservato per 65 stazioni sulle 77 totali mentre un incremento delle temperature minime è stato osservato per 56 stazioni. In linea di massima, anche in Sardegna si è notato un progressivo incremento di temperatura massima e minima a livello regionale, dal 1989 al 2001 per la gran parte delle stazioni termo-pluviometriche per le quali è disponibile un'informazione continuativa nel tempo. A titolo esplicativo della metodica applicata, nel Grafico 10 sono riportati i grafici che descrivono l'andamento temporale delle temperature medie massime e minime per due delle stazioni termo-pluviometriche nel primo dei due intervalli mensili presi in considerazione.

Grafico 10: Andamento temporale delle temperature medie massime e minime nelle stazioni di Zuighe e Seui nei mesi di maggio-giugno-luglio dal 1989 al 2001 (elaborazione dei dati reperiti dal Geoportale della Regione Sardegna).



Esposizione solare dei Comuni della Sardegna

Come già descritto nel secondo capitolo, il grado con il quale le persone sono esposte alle radiazioni ultraviolette è direttamente proporzionale al livello di produzione di vitamina D da parte dell'organismo (Adams et al., 1982; Teruskin et al. 2010). A sua volta, la vitamina D risulta essere un fattore protettivo verso l'insorgenza sia del T1D sia della MS (Chiu et al., 2004 ; Ascherio & Munger, 2007). Sulla base di

queste evidenze, si è pensato fosse opportuno valutare, per ciascuno dei 377 Comuni della Sardegna, la percentuale del territorio comunale esposta a radiazione solare diretta.

Tale operazione, eseguita mediante software GIS, ha permesso di ricavare, per ciascuno dei 377 Comuni dell'Isola, la percentuale di area comunale esposta a sud rispetto alla totalità dell'area comunale. Lo strato informativo utilizzato per l'elaborazione è stato quello relativo al *Digital Terrain Model* (DTM) con passo 250 metri reperito dal Geoportale della Regione Sardegna. La funzione utilizzata è denominata *aspect* e consente di valutare l'orientazione della direzione della pendenza di una superficie topografica. Tale orientazione viene quantificata tramite l'angolo che la linea di pendenza (per ciascuna cella del DTM) forma con il nord geografico eseguendo la misurazione in senso orario.

I valori variano ovviamente da 0° a 360° e, in particolare, a 0° corrisponde l'esposizione al nord, a 90° corrisponde l'esposizione a est, a 180° corrisponde l'esposizione a sud, a 270° corrisponde l'esposizione a ovest. Dopo aver trasformato i file *.shp* in *.grid*, è possibile selezionare le celle esposte a sud, quindi teoricamente con esposizione massima all'insolazione, attraverso una query che tenga conto dei valori compresi tra 90° e 270°. Tale query genera un nuovo file *.grid* e attribuisce il valore 1(vero) per le celle che soddisfano la query e il valore 0 (falso) per le celle che non la soddisfano e che quindi sono comprese tra i 270° e 90°.

Moltiplicando il valore 1 corrispondente al vero con il codice identificativo di ogni comune si ottiene un altro file *.grid* con le sole celle esposte a sud ed aventi per valore il codice identificativo del Comune di appartenenza. Moltiplicando poi l'estensione di ogni cella per il numero di celle esposte a sud in ogni Comune è stata determinata la porzione di area comunale esposta a sud. Moltiplicando invece il valore 0 corrispondente al falso e il codice identificativo di ogni Comune e ripetendo il procedimento è stata determinata per ogni Comune la superficie territoriale esposta a nord. Sommando infine l'estensione delle celle esposte a sud e a nord è stato poi possibile calcolare la % esposta a sud o a nord rispetto al totale. Considerando invece le HA, la % di superficie esposta a sud è stata determinata mediante il rapporto, moltiplicato poi per 100, tra la somma dell'area esposta a sud dei Comuni facenti parte della HA e l'area complessiva della HA. In Tabella 12 sono riportati i valori risultanti dall'elaborazione appena descritta per le 109 HA.

Tabella 12: Superficie territoriale esposta a sud per ciascuna HA

HA	Area (km²)	Area_Sud(km²)	Area_sud (%)	HA	Area (km²)	Area_Sud(km²)	Area_sud (%)
1	710,24	331,06	46,61	56	373,31	212,31	56,87
2	263,75	98,44	37,32	57	223,01	110,06	49,35
3	128,74	39,88	30,97	58	252,92	123,00	48,63
4	167,73	65,06	38,79	59	123,31	77,50	62,85
5	384,81	131,88	34,27	60	100,76	62,25	61,78
6	325,89	141,69	43,48	61	195,75	108,06	55,20
7	538,36	234,94	43,64	62	149,28	95,50	63,97
8	704,85	373,44	52,98	63	118,42	61,50	51,94
9	295,58	116,19	39,31	64	220,32	114,06	51,77
10	125,64	79,38	63,18	65	186,79	106,44	56,98
11	172,86	73,75	42,67	66	169,34	81,81	48,31
12	105,38	46,13	43,77	67	157,68	88,56	56,17
13	232,98	98,06	42,09	68	303,31	125,94	41,52
14	208,85	119,94	57,43	69	569,30	175,94	30,90
15	221,29	82,94	37,48	70	365,31	186,31	51,00
16	258,78	150,13	58,01	71	165,09	107,88	65,34

HA	Area (km²)	Area_Sud(km²)	Area_sud (%)	HA	Area (km²)	Area_Sud(km²)	Area_sud (%)
17	202,29	110,06	54,41	72	211,56	133,88	63,28
18	98,35	57,13	58,08	73	148,18	97,38	65,72
19	110,18	57,31	52,02	74	94,10	64,00	68,01
20	491,14	203,94	41,52	75	77,09	47,81	62,02
21	754,63	329,56	43,67	76	116,68	64,44	55,23
22	265,20	123,06	46,40	77	506,45	274,88	54,27
23	88,08	41,63	47,26	78	101,44	55,88	55,08
24	91,55	57,13	62,40	79	130,30	50,19	38,52
25	199,19	87,88	44,12	80	57,06	21,50	37,68
26	120,75	49,19	40,73	81	63,24	29,19	46,15
27	287,14	146,69	51,09	82	78,51	34,63	44,10
28	148,79	92,25	62,00	83	215,04	138,50	64,41
29	303,35	186,94	61,62	84	333,83	232,56	69,67
30	390,34	168,38	43,14	85	183,37	63,56	34,66
31	320,56	182,81	57,03	86	192,01	99,75	51,95
32	172,33	80,56	46,75	87	157,13	76,25	48,53
33	335,28	183,81	54,82	88	245,12	223,88	91,33
34	272,34	109,63	40,25	89	113,44	81,25	71,62
35	186,23	94,38	50,68	90	80,74	38,56	47,76
36	200,14	103,50	51,71	91	152,82	88,69	58,03
37	130,33	45,00	34,53	92	223,38	143,81	64,38
38	242,72	156,69	64,56	93	94,93	46,56	49,05
39	109,98	66,56	60,52	94	263,34	148,56	56,41
40	394,72	202,63	51,33	95	444,71	305,63	68,72
41	234,27	97,56	41,64	96	134,78	38,06	28,24
42	222,64	88,38	39,69	97	189,81	86,44	45,54
43	249,51	116,19	46,57	98	207,29	131,13	63,26
44	244,98	129,00	52,66	99	193,72	119,13	61,49
45	241,56	117,38	48,59	100	176,91	106,63	60,27
46	176,21	87,50	49,66	101	280,85	153,94	54,81
47	176,02	133,06	75,59	102	175,24	110,13	62,84
48	197,57	147,44	74,63	103	116,26	59,31	51,02
49	197,13	86,88	44,07	104	246,13	140,63	57,13
50	175,22	146,31	83,50	105	96,95	67,88	70,01
51	383,84	219,00	57,05	106	138,97	84,06	60,49
52	99,89	86,38	86,47	107	39,91	21,56	54,02
53	237,51	123,06	51,81	108	67,89	39,88	58,73
54	162,07	96,19	59,35	109	68,38	29,13	42,59
55	74,73	42,56	56,95				

Si tratta di una elaborazione preliminare eseguita con l'ausilio dei DTM che, a differenza dei *Digital Elevation Model* (DEM) non tengono conto di tutti gli oggetti presenti sul terreno come vegetazione o edifici ma rappresentano solo l'andamento della superficie geodetica. Una valutazione più accurata potrebbe essere fatta utilizzando i DTM a 100m o 50m o i DEM.

Calcolo del background degli elementi dei campioni tipo stream

L'accorpamento dei 377 Comuni della Sardegna in aree litologicamente omogenee, in riferimento alla litologia principale, ha permesso la determinazione del *fondo geochimico*³ (*background*) di ciascuno degli elementi considerati in ciascuna area. Poiché in una certa area e in un certo materiale (suolo, roccia, sedimento fluviale, acqua, ecc.), la distribuzione di ciascun elemento è la risposta a tutta una serie di processi che hanno agito su di esso, in uno studio geochimico, risulta particolarmente importante disporre, oltre all'inquadramento geologico, anche delle varie litologie presenti, in quanto ognuna di esse è caratterizzata da un contenuto in un dato elemento, ottenuto mediante elaborazioni statistiche, che costituisce il valore di fondo formazionale o "background".

La metodologia statistica utilizzata è il risultato di decenni di esperienze maturate in campo minerario, in cui si è evoluta gran parte delle scienze della terra e dove, come è naturale, è stato dato ampio spazio ai campi della ricerca, valutazione e valorizzazione dei giacimenti. Questo ha permesso sia di affinare tecniche per l'individuazione di mineralizzazioni fino a renderle estremamente sensibili, sia di sviluppare tecniche per l'individuazione del modello statistico e geostatistico estremamente precise. Tali esperienze e tecniche, trasferite nel campo ambientale, permettono oggi non solo di individuare e delimitare, con notevole precisione, aree in cui si hanno tenori elevati degli elementi ricercati, ma anche di ricavare il contenuto in un dato elemento nelle litologie presenti nell'area studiata, anche quando sensibilmente obliterato dai fenomeni antropizzazione (Marcello et al., 2008). Ipotizziamo ora di volere determinare il valore di fondo dell'As in una serie di campioni *stream sediments* (Tabella 13).

Tabella 13: Dati analitici dell'As di 30 campioni di tipo stream

Campione	As (ppm)	Campione	As (ppm)
C26	3,03	C10	8,12
C23	1,92	C6	7,48
C19	4,01	C7	15,83
C11	2,74	C28	3,31
C27	2,36	C15	7,90
C24	2,39	C14	2,04
C21	<0.05	C9	2,55
C20	2,71	C5	1,72
C12	2,96	C16	4,30
C8	2,13	C30	4,27
C25	2,17	C1	39,46
C22	2,83	C3	16,82
C17	5,89	C2	28,09
C18	9,11	C4	8,31
C13	2,23	C29	2,61

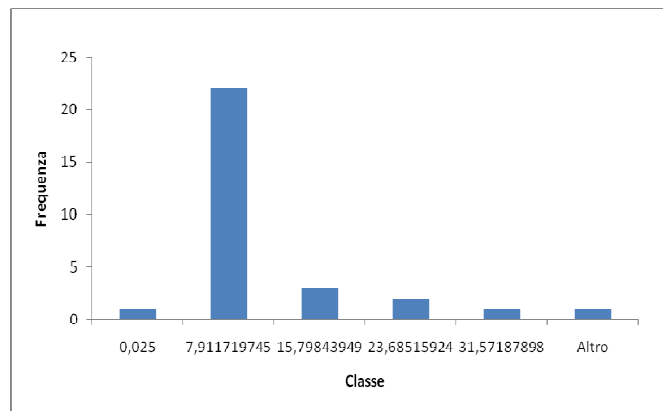
Per la determinazione del valore di fondo di un dato elemento è necessario capire se l'insieme dei dati segue una distribuzione di tipo normale o di tipo log-normale. Dopo aver ordinato i dati in ordine decrescente, è

3

Il fondo geochimico(background), è definito come la naturale concentrazione di un elemento all'interno dei diversi tipi litologici (Plant et al., 2001).

possibile valutare preliminarmente se i dati in esame presentano una distribuzione normale o log-normale (Grafico 11).

Grafico 11: Istogramma preliminare dati As



Dall'istogramma di cui sopra è possibile notare come, all'apparenza, i dati in esame sembrano seguire una distribuzione statistica di tipo normale. Per la determinazione del valore di fondo, non devono essere presi in considerazione i valori di concentrazione superiori al valor medio più due volte la deviazione standard ($M + 2\sigma$) e inferiori al valor medio meno due volte la deviazione standard ($M - 2\sigma$).

Attraverso lo strumento di analisi dei dati denominato *analisi descrittiva*, in *Excel*, è possibile calcolare tali parametri relativi alla serie di dati (Tabella 14).

Tabella 14: Statistica descrittiva dei dati dell'As

As ppm	
Media	6,643381104
Errore standard	1,546397814
Mediana	2,993630573
Deviazione standard	8,469969654
Varianza campionaria	71,74038593
Curtosi	8,16956367
Asimmetria	2,76820269
Intervallo	39,43359873
Minimo	0,025
Massimo	39,45859873
Somma	199,3014331
Conteggio	30

Sulla base delle informazioni in tabella, dai dati iniziali è quindi necessario eliminare i valori superiori a 23,58 ppm ($M + 2\sigma$) e inferiori a -10,30 ($M - 2\sigma$). Di conseguenza, dai valori di concentrazioni di Tabella 13, i campioni C1 (39,46 ppm) e C2 (28,09 ppm) devono essere eliminati.

Tale procedura viene poi applicata ai valori di concentrazione rimasti, fino a quando tutti i valori risultano essere compresi tra i valori $M + 2\sigma$ ed $M - 2\sigma$ (Tabella 15). Per questi valori di concentrazione infatti, la media aritmetica è pari a 2,48 ppm mentre la deviazione standard è pari 0,44 ppm. Di conseguenza, i valori $M + 2\sigma$ ed $M - 2\sigma$ risultano essere uguali a 3,36 ppm e 1,6 ppm rispettivamente e tutti i valori di concentrazioni ne risultano essere compresi.

Tabella 15: Dati analitici dell'As compresi tra i valori $M + 2\sigma$ ed $M - 2\sigma$

<i>As ppm</i>
3,31
3,03
2,96
2,83
2,74
2,71
2,61
2,55
2,39
2,36
2,23
2,17
2,13
2,04
1,92
1,72

Il valore rappresentato da $M + \sigma$ rappresenta il valore di background dei dati in esame (2,92 ppm). Una volta determinato il valore di fondo è possibile determinare con maggiore precisione l'istogramma della serie di dati. A tal fine, la prima operazione necessaria è relativa al calcolo dell'ampiezza della classe dell'istogramma stesso attraverso la formula nota per questo tipo di elaborazioni (Marcello et al., 2008).

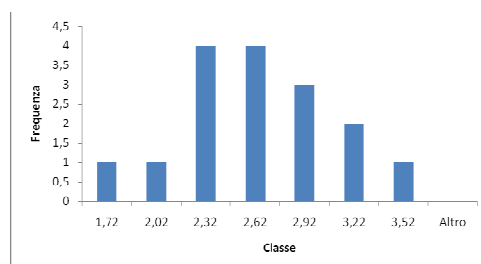
Dai calcoli si ottengono i seguenti valori di classe.

Tabella 16: Valori delle classi dell'istogramma e rispettive frequenze.

<i>Classe</i>	<i>Frequenza</i>
1,72	1
2,02	1
2,32	4
2,62	4
2,92	3
3,22	2
3,52	1

Una volta ottenuti i valori delle classi e di frequenza è possibile determinare l'istogramma (Grafico 12).

Grafico 12: Iistogramma per la serie di dati in esame



Come si può notare dal grafico, la serie di dati presenta una distribuzione statistica normale come ipotizzato inizialmente in seguito alla determinazione dell'istogramma preliminare. Nel caso in cui non si ottenesse una distribuzione normale, sarebbe necessario ripetere tutto il procedimento trasformando i dati iniziali nei rispettivi valori logaritmici. Naturalmente, più alto è il numero dei campioni e maggiore è la significatività e la forza dell'elaborazione. In prima approssimazione si può affermare che il numero minimo per poter ottenere un buon risultato è di almeno 50 campioni

Tale procedimento, è stato adottato per determinare i valori di fondo, per ciascuna delle 109 HA ed impiegati nell'analisi di correlazione tra gli stessi valori di background e l'incidenza del T1D (Capitolo 5.2). Gli elementi considerati sono As, Be, Cd, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Th, Tl, U, V, Zn ossia i 14 elementi i cui limiti di concentrazione in aree a interesse pubblico e privato sono inseriti nel Testo Unico Ambientale (D.lgs 152/2006 – Allegato 5, tabella1) più Mn e Th i cui dati analitici risultano essere completi per un numero considerevole di HA.

Altre elaborazioni dei dati geochimici

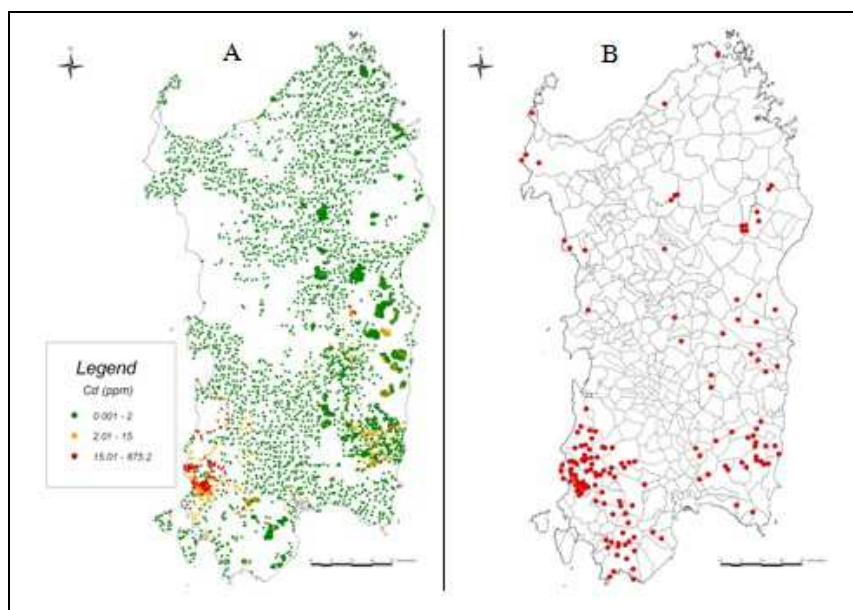
Oltre ad esser stati elaborati ai fini del modello correlazionale (Capitolo 5), i dati geochimici possono essere utilizzati per valutare la distribuzione di taluni elementi sul territorio e rapportarli ai limiti di legge. Considerando ad esempio i dati geochimici relativi al Cd (Figura 23A), è stato possibile elaborare i dati stessi al fine di valutare i tenori di Cd in Sardegna in relazione ai valori limite indicati dalla normativa vigente (Sanna et al., 2015).

Tabella 17: Concentrazione soglia di di contaminazione nel suolo e nel sottosuolo in relazione alla destinazione d'uso dei siti da bonificare (da D.lgs 152 / 2006-Allegato 5 tabella1).

<i>Elemento</i>	<i>Verde pubblico, privato e residenziale (ppm)</i>	<i>Aree ad uso commerciale ed industriale (ppm)</i>
Antimonio (Sb)	10	30
Arsenico (As)	20	50
Berillio (Be)	2	10
Cadmio (Cd)	2	15
Cobalto (Co)	20	250
Cromo totale (Cr tot)	150	800
Cromo +6 (Cr VI)	2	15
Nichel (Ni)	120	500
Piombo (Pb)	100	1000
Rame (Cu)	120	600
Selenio (Se)	3	15
Stagno (Sn)	1	350
Tallio (Tl)	1	10
Vanadio (V)	90	250
Zinco (Zn)	150	1500

Dalla figura si evince come per la grande maggioranza dei campioni il tenore di Cd risulta essere inferiore ai 2 ppm, limite di concentrazione indicato per i siti destinati a verde pubblico, privato e residenziale. In alcune aree della Regione si nota però come alcuni campioni presentino tenori in Cd superiori ai 2 ppm ma inferiori alla soglia di concentrazione relativa ai siti di interesse commerciale ed industriale, mentre altri campioni presentano valori superiori a quest'ultima con concentrazioni massime di oltre 800 ppm.

Figura 23: A) Concentrazioni di Cd in Sardegna in relazione ai limiti di legge stabiliti dal D.lgs 152/2006 (da Sanna et al., 2015). B) Giacimenti a Pb-Zn in Sardegna (da Marcello et al., 2008)



Inoltre, in relazione ai giacimenti a Pb-Zn in Sardegna, il Cd risulta essere un elemento a loro strettamente associato. Analizzando la posizione dei giacimenti stessi si nota infatti che i più elevati tenori in Cd sono relativi ai campioni raccolti nelle aree nelle quali sono presenti dei giacimenti a Pb-Zn (Figura 23B). Tuttavia giova ricordare che il Cd è un pathfinder dello zinco, così come ben noto nel campo della prospezione mineraria.

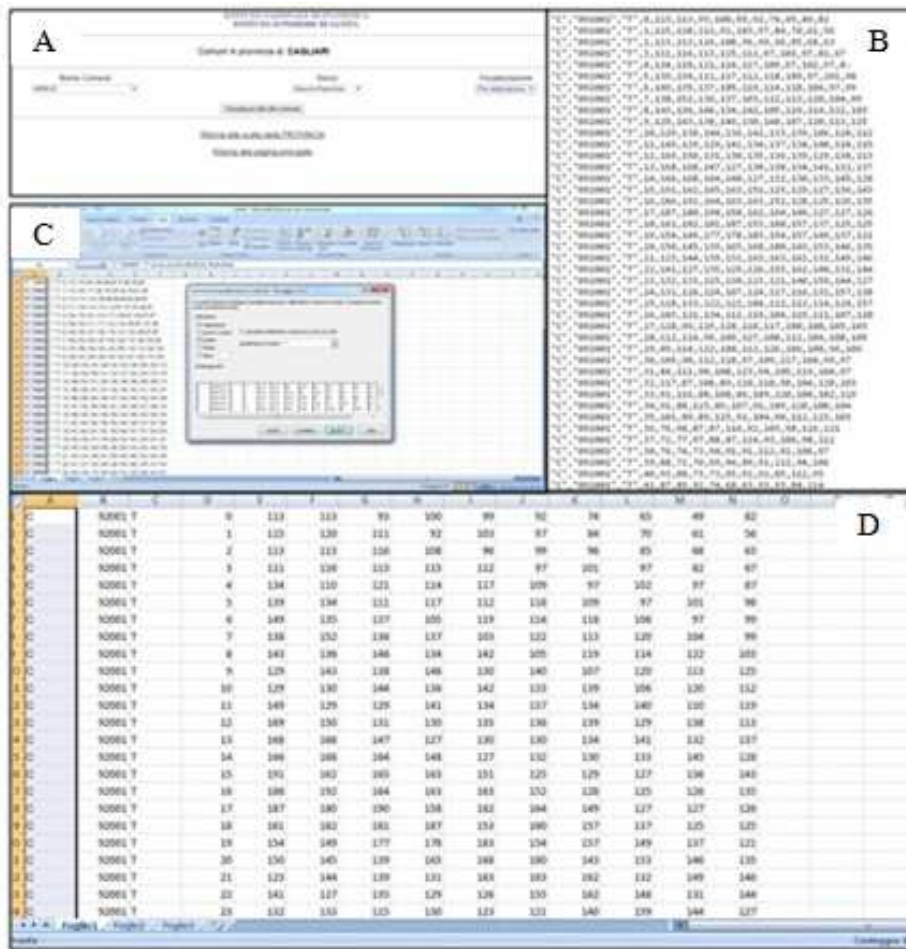
Elaborando i dati geochimici al fine di ottenere il valore medio di concentrazione di Cd nei campioni presenti in ciascun Comune della Sardegna, risulta che la maggioranza dei Comuni aventi tenori in Cd superiori ai limiti normativi fanno parte della zona sud-occidentale dell'Isola, area nella quale per decenni lo sfruttamento minerario dei giacimenti a Pb-Zn ha rappresentato la fonte economica principale.

4.3 Trattazione ed elaborazione dei dati demografici

Come accennato in precedenza, il portale GeoDemo dell'ISTAT è risultato essere l'unica fonte di acquisizione dei dati demografici relativi alla popolazione sarda e utilizzati nel presente progetto di ricerca. Ai fini del calcolo di incidenza e/o prevalenza delle patologie in esame si è scelto di utilizzare i dati demografici contenuti all'interno delle ricostruzioni intercensuarie della popolazione residente e del bilancio demografico.

Per quanto riguarda la ricostruzione intercensuaria della popolazione residente, i dati presenti nel portale si riferiscono a tre differenti intervalli di tempo (1982-1991; 1992 - 2001; 2002-2011) per i quali le modalità di acquisizione sono differenti. Per quanto riguarda i dati dal 1982 al 1991, non è possibile eseguire la funzione di download ma, unica operazione consentita è quella di visualizzazione (Figura 24A) in un formato denominato *per elaborazione* (Figura 24B). Operazioni necessarie sono quindi quelle relative alla copia del contenuto in un foglio di calcolo e alla conversione del testo in colonne (Figure 24C e 24D).

Figura 24: Trattazione dei dati demografici della popolazione.



Attraverso queste operazioni è possibile disporre delle informazioni demografiche relative alla popolazione residente in modo ordinato e in modo che esse siano facilmente utilizzabili per le varie elaborazioni (Figura 25).

Figura 25: Dati demografici per il Comune di Arbus dal 1982 al 1991 divisi per sesso e età.

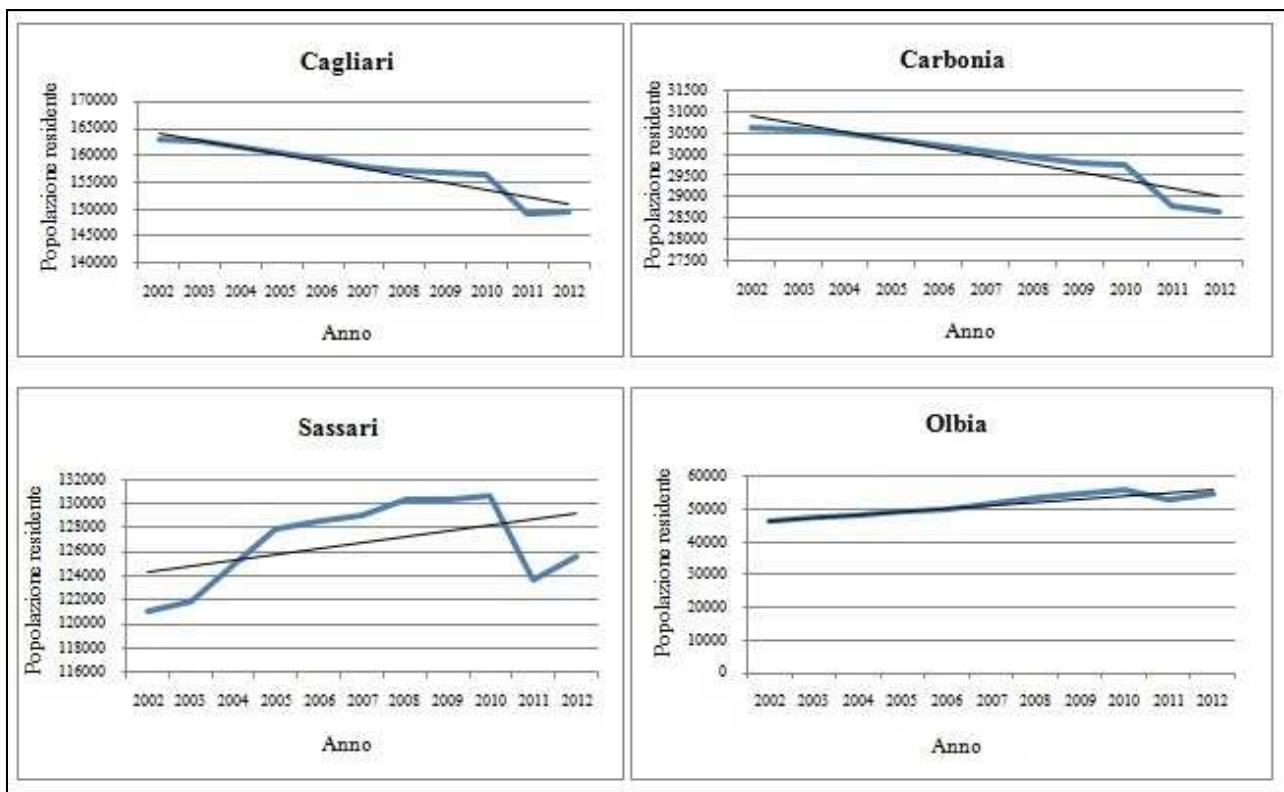
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1													

Per quanto riguarda invece sia i dati demografici in relazione ai due intervalli di tempo successivi (1992 - 2001; 2002-2011), sia i dati riferiti al bilancio demografico della popolazione, il portale dell'ISTAT consente di scaricare le informazioni in formato .csv, per ciascuna provincia ma per un singolo anno per volta. Una volta acquisiti tutti i files, applicando le stesse metodiche di cui sopra è stato possibile riordinare l'informazione demografica. Tali operazioni, all'apparenza semplici, hanno richiesto un notevole dispendio di tempo in quanto sono state ripetute per tutti i 377 Comuni della Sardegna e per ogni singolo anno facente parte degli intervalli scelti, fatta eccezione per il primo di essi. In questo modo però, ogni qualvolta è stato necessario utilizzare i dati demografici per elaborazioni di vario genere, tra le quali il calcolo dell'incidenza e della prevalenza delle patologie, o per una semplice consultazione, le informazioni risultavano già ordinate e facilmente utilizzabili.

Al fine di analizzare l'andamento demografico per ciascun Comune della Regione, i dati demografici precedentemente trattati sono stati elaborati per ottenere i trend di crescita o decrescita della popolazione residente in ciascuno dei 377 Comuni. In particolare, tale andamento, è stato valutato in relazione all'intervallo di tempo 2002 – 2012.

Da tale analisi si è potuto constatare un andamento differente tra la parte meridionale e la parte settentrionale dell'Isola. Mentre nel sud della Regione la popolazione residente nei grandi centri abitati (capoluoghi di provincia) risulta essere nettamente in calo mentre un trend di crescita evidente è stato riscontrato per quei centri abitati limitrofi ai capoluoghi stessi, nella parte settentrionale si riscontra un andamento opposto. In tale caso infatti, sono i Comuni più popolati che presentano un trend di crescita della popolazione residente. Alcuni esempi sono stati riportati nel Grafico 13.

Grafico 13: Andamento demografico della popolazione residente dal 2002 al 2012 nelle città di Cagliari, Carbonia, Sassari e Olbia.



Riepilogando, i dati demografici acquisiti, trattati ed elaborati fanno riferimento a:

- bilancio demografico 2002 – 2013 (dati divisi per sesso e per età): popolazione residente al 01/01, nati vivi, morti, saldo naturale, cancellati per altri comuni, cancellati per l'estero, trasferiti da altri comuni, trasferiti dall'estero, saldo migratorio, popolazione al 31/12);
- popolazione residente 1982 – 2001 (dati divisi per sesso e per fasce d'età);
- nati vivi e morti 1991 – 2001 (dati divisi per sesso);
- andamento demografico (trend crescita e decrescita popolazione residente).

4.4 Trattazione dei dati medici

I dati medici relativi alla presenza delle malattie nel territorio sardo sono stati forniti dal Centro Diabetologico e dal Centro per lo studio dei disturbi pervasivi generalizzati del bambino dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari, e dal Centro per la Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria presso l'Ospedale Binaghi di Cagliari.

Per tutte le patologie in questione, i dati contenuti nei files forniti dalle strutture ospedaliere sono stati riorganizzati al fine di classificare i casi su base comunale e intercomunale ed in relazione al sesso e all'età. Nella maggior parte dei casi infatti, le informazioni risultavano essere inserite in tabelle aventi numero di righe pari al numero di pazienti e numero di colonne pari al numero di informazioni presenti (residenza, sesso, data di nascita e data di diagnosi). Per un problema legato alla privacy i dati sono stati riorganizzati in modo da salvaguardare questo aspetto. In particolare, i dati sono stati "spalmati" sull'intero territorio comunale o sull'intera HA, in modo da rendere impossibile risalire ai casi coinvolti.

4.5 Calcolo di incidenza e/o prevalenza delle patologie oggetto di studio

L'incidenza e la prevalenza di una patologia sono due misure che, nel campo dell'epidemiologia, vengono comunemente utilizzate per esprimere la frequenza di una patologia, in una determinata area ed in riferimento ad una specifica popolazione e ad un preciso periodo o istante temporale. È proprio il riferimento temporale che rappresenta la sostanziale differenza tra le due misure.

Per definizione, l'incidenza di una malattia indica il numero di nuovi casi, in una data popolazione e in un dato intervallo temporale, mentre la prevalenza fornisce il numero di casi di una patologia in una data popolazione in un preciso istante di tempo. Le due grandezze vengono quindi determinate attraverso il rapporto tra il numero dei casi e la popolazione di riferimento in un dato scenario temporale. Tale rapporto viene poi comunemente moltiplicato per 100.000 persone o 10.000 persone o 1000 persone (a seconda della patologia) per rendere più leggibili i risultati:

$$\text{Incidenza A} = \frac{\text{n° casi patologia A diagnosticati tra il 2013 e il 2014 in Sardegna (354)}}{\text{popolazione residente in Sardegna nell'intervallo di tempo (3304238)}} * 100000 \text{ persone} = 10,7 \quad [1]$$

$$\text{Prevalenza A} = \frac{\text{n° casi patologia A presenti in Sardegna il 31 dicembre del 2014 (2177)}}{\text{popolazione residente in Sardegna il 31 dicembre del 2014 (1640379)}} * 100000 \text{ persone} = 132,7 \quad [2]$$

Inoltre, la popolazione di riferimento differisce a seconda della patologia considerata. Per patologie quali quelle prettamente infantili si assume in genere come popolazione di riferimento una popolazione costituita dai soli bambini (ad esempio i bambini di età compresa tra i 0 e i 6 anni, o tra i 0 e 10 anni ecc) e non l'intera popolazione residente nell'area di studio, in quanto i soli bambini risultano essere effettivamente a rischio per quella patologia. È questo per esempio il caso di due delle patologie esaminate nel presente progetto di ricerca: il T1D e i ASDs, due patologie che si manifestano tra la nascita e l'adolescenza.

Una volta acquisiti e trattati i dati demografici e clinici relativi alle tre patologie oggetto di studio, è stato possibile calcolare l'incidenza del T1D e della MS e la prevalenza di ASDs.

Nel presente progetto di ricerca, l'incidenza e la prevalenza sono state inizialmente calcolate applicando le formule di letteratura di cui sopra mentre successivamente, si è deciso fosse opportuno apportare delle modifiche alle formule stesse. La formula utilizzata risulta essere la medesima utilizzata in letteratura fatta eccezione per il parametro moltiplicativo del rapporto tra i casi osservati e la popolazione. Dato il carattere non prettamente epidemiologico dello studio e la dipendenza con la densità della popolazione di riferimento in rapporto con le dimensioni spaziali dei territori comunali, è stato reputato opportuno normalizzare l'incidenza e la prevalenza moltiplicando il rapporto ottenuto per la dimensione dell'area, comunale o intercomunale a seconda della patologia considerata (Valera et al., 2015). La [1] e la [2] possono essere quindi espresse come segue:

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{n° casi patologia nell'intervallo di tempo}}{\text{popolazione di riferimento nell'intervallo di tempo}} * \text{Area (km}^2\text{)} \quad [3]$$

$$\text{Prevalenza} = \frac{\text{n° casi patologia in un dato istante di tempo}}{\text{popolazione di riferimento nell'istante di tempo}} * \text{Area (km}^2\text{)} \quad [4]$$

I vari parametri di riferimento utilizzati nel calcolo della frequenza delle malattie verranno dettagliatamente illustrati di seguito.

L'incidenza del T1D in Sardegna

Nel corso dei tre anni di attività di ricerca l'incidenza del T1D è stata calcolata più volte man mano che il database contenente i dati clinici veniva aggiornato. In tale paragrafo si riporta nel dettaglio la metodica utilizzata per il calcolo dell'incidenza in riferimento alla versione più aggiornata del database utilizzato. Nonostante il database contenga i dati dei pazienti di età compresa tra i 0 e i 14 anni ai quali è stata diagnosticata la patologia dal 1989 al 2011, l'intervallo di tempo per il quale è stata calcolata l'incidenza va dal 1989 al 2009. Motivo di ciò è l'incompletezza dei dati relativi agli anni 2010 e 2011. L'incidenza del T1D è quindi stata calcolata considerando i dati relativi a 2370 pazienti di T1D (1382 maschi e 988 femmine), aventi tra i 0 ed i 14 anni, ai quali è stata diagnosticata la patologia tra il 1989 ed il 2009 e residenti nelle 109 aree litologicamente omogenee (HA) nelle quali è stato suddiviso il territorio regionale (Valera et al., 2015).

Considerando l'incidenza del T1D per la "i-esima" area omogenea HA_i, la [3] può essere scritta:

$$\text{Incidenza HA}_i = \frac{\text{n° casi HA}_i \text{ 1989–2009}}{\text{n° residenti 0–14 anni HA}_i \text{ 1989–2009}} * \text{Area}_i \text{ (km}^2\text{)} \quad [5]$$

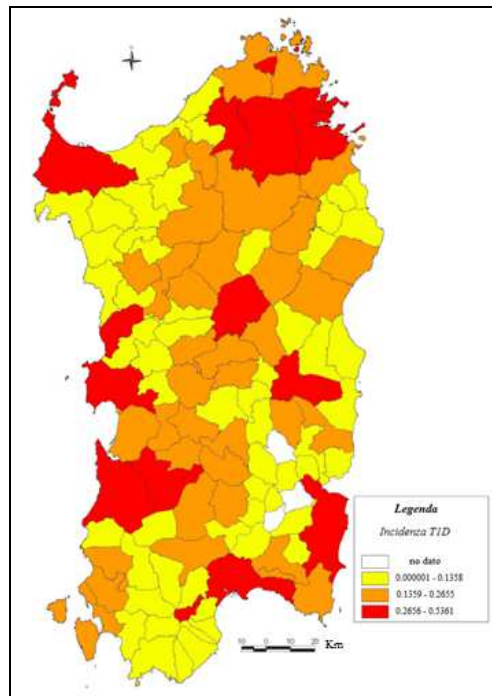
Sostituendo alla [5] i valori relativi alla HA₁, si ottiene:

$$\text{Incidenza HA}_1 = \frac{182 \text{ casi}}{450127 \text{ persone}} * 710,24 \text{ (km}^2\text{)} = 0,287 \frac{\text{casi}}{\text{persone}} * \text{Km}^2 \quad [6]$$

Sulla base di quanto indicato da Bruno et al. (2013), l'incidenza è stata poi calcolata in riferimento a 3 fasce di età (<4 anni ; 5–9 anni ; 10–14 anni) sia per la totalità dei casi, sia per quanto riguarda i due sessi distinti. I valori di incidenza calcolati sono stati georeferenziati mediante GIS.

Ciò ha permesso la costruzione della mappa in Figura 26, la quale rappresenta la distribuzione spaziale dell'incidenza del T1D in Sardegna su base intercomunale.

Figura 26: Distribuzione spaziale dell'Incidenza del T1D nelle 109 HA (Valera et al., 2014, modificata)



La frequenza della MS nella Sardegna Sud - occidentale

Nel presente progetto di ricerca, la frequenza della MS è stata valutata in termini di SMR i cui dati sono stati ricavati dalla letteratura (Cocco et al., 2011) e sono riferiti a 292 pazienti, 94 dei quali di sesso maschile e 198 di sesso femminile, residenti in 25 Comuni della Sardegna sud-occidentale ed ai quali è stata diagnosticata la patologia tra il 2001 ed il 2007.

Si è ritenuto opportuno utilizzare i dati di frequenza della MS presenti in letteratura e di non determinare l'incidenza e/o la prevalenza della patologia, attraverso la metodologia utilizzata per il T1D, in quanto il numero dei Comuni presenti nell'area di studio non è sufficientemente elevato da considerare attendibili e non confondenti i risultati che si sarebbero ottenuti.

L'area di studio è costituita dai 23 Comuni del Sulcis-Iglesiente, facenti parte amministrativamente della Provincia di Carbonia-Iglesias (Buggerru, Calasetta, Carbonia, Carloforte, Domusnovas, Fluminimaggiore, Giba, Gonnese, Iglesias, Masainas, Musei, Narcao, Nuxis, Perdaxius, Piscinas, Portoscuso, San Giovanni Suergiu, Santadi, Sant'Anna Arresi, Sant'Antioco, Tratalias, Villamassargia e Villaperuccio), e da due Comuni afferenti alla Provincia di Cagliari (Siliqua e Teulada). L'area è popolata da circa 135.000 abitanti, il 41% dei quali risiede nei due centri abitati più importanti, Carbonia ed Iglesias. Inoltre, in essa sono localizzate sia le più importanti aree ad interesse minerario dell'Isola (capitolo 3.1), oggi in gran parte dismesse, sia il centro industriale di Portovesme (Portoscuso).

La fiorente attività estrattiva, principale attività economica dell'area per più di due secoli, con la conseguente chiusura delle miniere, ha avuto importanti ripercussioni sull'andamento demografico dell'area. La popolazione residente, cresciuta agli inizi del XX secolo con il progressivo sviluppo dell'attività mineraria, ha presentato un netto decremento a partire dai primi anni del XXI secolo con la chiusura delle miniere di Pb e Zn. Attualmente solo la miniera di Carbone di Nuraxi Figus è ancora attiva.

Il modello correlazionale è stato inoltre applicato considerando come dato di frequenza lo SMR per ciascun comune dell'area di studio (Cocco et al., 2011). Lo *standard morbidity ratio*, rappresenta il rapporto tra i casi osservati e i casi attesi della patologia nella popolazione oggetto di studio, nell'ipotesi in cui tale popolazione presenti gli stessi tassi specifici della popolazione generale. Sulla base di ciò, possono verificarsi tre casi:

- ✓ SMR > 1 : il numero dei casi osservati è maggiore al numero di quelli attesi (rischio elevato);
- ✓ SMR = 1 : il numero dei casi osservati è uguale al numero di quelli attesi;
- ✓ SMR < 1 : il numero dei casi osservati è inferiore al numero di quelli attesi (rischio basso).

In Tabella 18 sono stati riportati i valori di SMR della MS per i 25 Comuni oggetto di studio, considerando sia la totalità dei casi, sia i due generi separatamente (Cocco et al., 2011).

Tabella 18: Valori di SMR per la MS nella Sardegna sud – occidentale per l'intervallo di tempo 2001 – 2007 (da Cocco et al., 2011)

Comune	Totale				Maschi				Femmine			
	Casi osservati	Casi attesi	SMR	Pvalue	Casi osservati	Casi attesi	SMR	Pvalue	Casi osservati	Casi attesi	SMR	Pvalue
Buggerru	0	2.3	NC	0.20	0	0.7	NC	0.96	0	1.6	NC	0.42
Calasetta	3	5.9	0.5	0.32	1	1.9	0.5	0.87	2	4.0	0.5	0.49
Carbonia	65	64.2	1.0	0.95	17	20.2	0.8	0.57	48	44.4	1.1	0.63
Carloforte	3	13	0.2	0.002	1	4.2	0.2	0.15	2	8.6	0.2	0.02
Domusnovas	28	14	2.0	0.001	15	4.4	3.4	0.0001	13	9.3	1.4	0.30
Fluminimaggiore	4	6.2	0.6	0.52	2	2.0	1.0	0.66	2	4.2	0.5	0.43
Giba	7	4.4	1.6	0.32	3	1.4	2.1	0.35	4	3.0	1.3	0.70
Gonnese	9	11.2	0.8	0.63	44	3.7	1.1	0.99	5	7.5	0.7	0.48
Iglesias	71	59.0	1.2	0.14	21	18.6	1.1	0.64	50	40.7	1.2	0.17
Masainas	3	3.0	1.0	0.86	1	1.0	1.0	0.77	2	2.0	1.0	0.66
Musei	1	3.2	0.3	0.33	0	1.1	NC	0.68	1	2.1	0.5	0.75
Narcao	5	7.0	0.7	0.59	2	2.3	0.9	0.82	3	4.7	0.6	0.63
Nuxis	3	3.5	0.9	0.91	1	1.2	0.9	0.64	2	2.3	0.9	0.79
Perdaxius	3	3.1	1.0	0.73	1	1.0	1.0	0.54	2	2.0	1.0	0.82
Piscinas	4	1.7	2.4	0.18	1	0.5	1.9	0.80	3	1.2	2.5	0.24
Portoscuso	13	11.6	1.1	0.75	4	3.7	1.1	0.98	9	7.8	1.2	0.76
Sant'Anna Arresi	1	5.7	0.2	0.04	1	1.9	0.5	0.88	0	3.8	0.0	0.04
Sant'Antioco	16	24.1	0.7	0.11	6	7.9	0.8	0.66	10	16.2	0.6	0.14
San Giovanni Suergiu	10	12.8	0.8	0.54	3	4.2	0.7	0.80	7	8.6	0.8	0.75
Santadi	9	7.6	1.2	0.69	3	2.5	1.2	0.89	6	5.1	1.2	0.79
Siliqua	13	8.5	1.5	0.18	4	2.8	1.4	0.60	9	5.6	1.6	0.23
Teulada	8	8.1	1.0	0.83	1	2.8	0.4	0.46	7	5.1	1.4	0.49
Tratalias	2	2.3	0.9	0.80	0	0.7	NC	0.95	2	1.5	1.3	0.90
Villamassargia	8	7.8	1.0	0.95	2	2.5	0.8	0.91	6	5.4	1.1	0.89
Villaperuccio	3	2.3	1.3	0.80	0	0.7	NC	0.97	3	1.6	1.9	0.40

Come è possibile osservare in tabella, gli unici valori di SMR significativamente diversi da 1 sono quelli relativi ai Comuni di Carloforte e Domusnovas per i quali, i casi osservati risultano essere rispettivamente inferiori e superiori a quelli attesi. I dati di SMR sono stati geo-referenziati ed elaborati in ambiente GIS. È stato quindi possibile costruire le mappe della distribuzione spaziale della frequenza della malattia, in termini di SMR, per l'area di studio (Sanna et al., 2015).

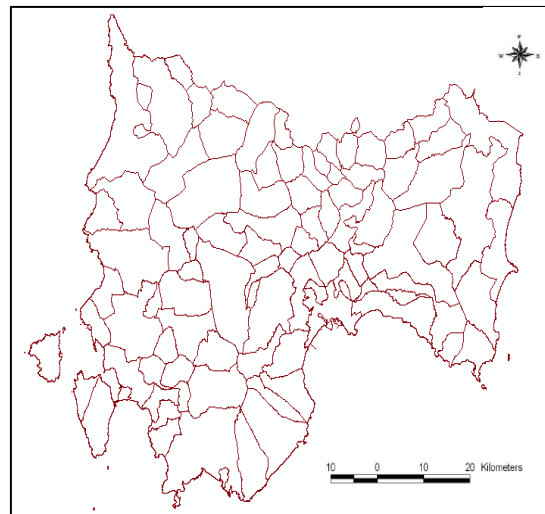
Un valore di SMR così basso, per quanto riguarda il Comune di Carloforte, può essere presumibilmente attribuibile alle differenze genetiche tra la popolazione residente e quella sarda. Carloforte infatti è situato nell'Isola di San Pietro che, rimasta inabitata per secoli, fu colonizzata nel XIX secolo da una popolazione di origine ligure proveniente dalla città di Tabarka (Tunisia). Al contrario, il valore di SMR relativo al Comune di Domusnovas, potrebbe essere dovuto all'interazione uomo–ambiente dato che, dal punto di vista genetico,

la popolazione residente in tale Comune presenta le medesime caratteristiche delle popolazioni stanziati nelle aree limitrofe. Inoltre, nel territorio comunale di Domusnovas sono presenti alcuni tra i più importanti siti estrattivi a Pb-Zn dell'intera area di studio.

La prevalenza dei ASDs nella Sardegna meridionale

La prevalenza di ASDs è stata calcolata in relazione ad un'area costituita da 86 Comuni situati nella Sardegna meridionale (Figura 27). Si tratta in particolare dei 23 Comuni della Provincia di Carbonia-Iglesias, di 50 Comuni della Provincia di Cagliari, di 12 Comuni della Provincia del Medio Campidano e di 1 Comune della Provincia di Oristano (Valera et al., 2013).

Figura 27: Area di studio per la quale è stata calcolata la prevalenza di ASDs



L'area è popolata da quasi la metà dell'intera popolazione sarda e al suo interno sono situati importanti centri urbani quali la totale area vasta di Cagliari, Carbonia, Iglesias, San Gavino Monreale, Villacidro, Sanluri. Comprende inoltre sia aree rilevanti dal punto di vista estrattivo, quali il Sulcis-Iglesiente, il Sarrabus-Gerrei, l'Arburese e il Guspinese, sia aree industriali quali Portovesme (Portscuso), Macchiareddu (Assemini) e la raffineria della società Saras (Sarroch).

La prevalenza di ASDs è stata calcolata assumendo come parametri di riferimento il numero di pazienti al 31 dicembre 2011 in cura presso il Centro per lo studio dei disturbi pervasivi generalizzati del bambino dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari; il numero dei bambini nati vivi a partire dall'anno di nascita del paziente più vecchio. Ad esempio, in un dato Comune al 31/12/2001 sono presenti 11 casi di ASDs, tra i quali il più vecchio è nato nel 1991. Di conseguenza, come popolazione di riferimento sono stati considerati tutti i bambini nati vivi dal 1991 al 2011. Come nei casi precedenti, il prodotto tra casi osservati e popolazione di riferimento è stato poi normalizzato moltiplicando per la dimensione territoriale di ciascun Comune. In tale caso la [3] può quindi essere scritta come segue:

$$\text{Prevalenza}_i = \frac{\text{n° casi i al 31 dicembre 2011}}{\text{n° nati dall'anno di nascita 1° caso i}} * \text{Area (km}^2\text{)} \quad [7]$$

Sostituendo alla [9] i dati relativi ad uno dei Comuni appartenenti all'area di studio si ottiene:

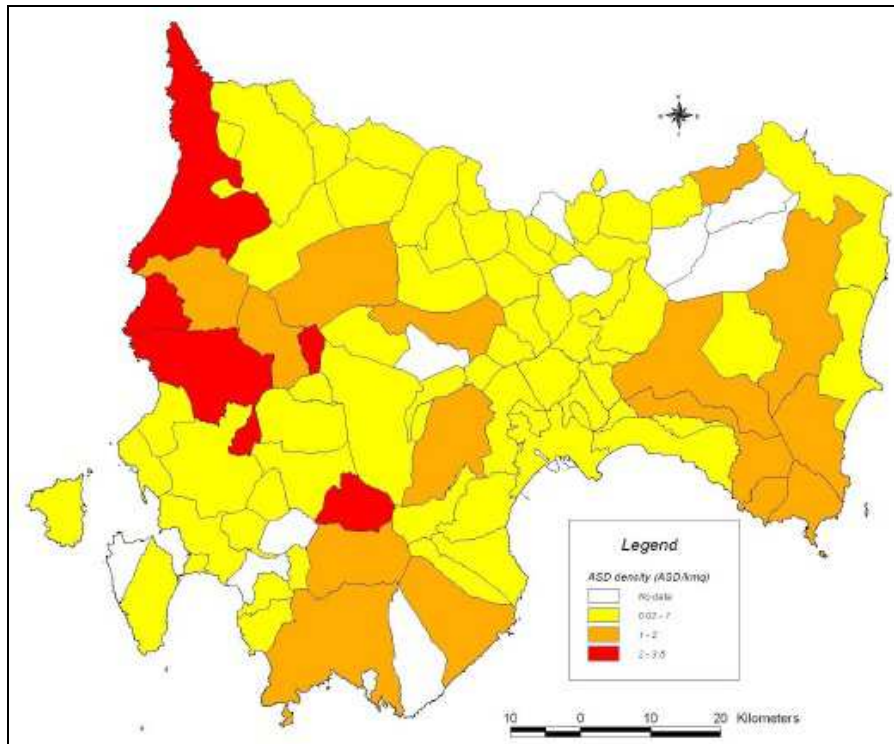
$$\text{Prevalenza}_{\text{Comune}} = \frac{11 \text{ casi}}{923 \text{ nati}} * 269 \text{ (km}^2\text{)} = 3,21 \frac{\text{casi}}{\text{nati}} * \text{Km}^2$$

[8]

La prevalenza della patologia è stata calcolata sia per quanto riguarda la totalità dei casi, sia per quanto riguarda i casi maschili e femminili.

Come nei casi precedenti, anche i dati riferiti alla frequenza di ASDs sono stati geo-referenziati in ambiente GIS e ciò ha permesso di ottenere la mappa della distribuzione spaziale dei ASDs nell'area di studio (Figura 28).

Figura 28: Distribuzione spaziale della prevalenza di ASDs nella Sardegna Meridionale (da Valera et al., 2013, modificata).



Bibliografia

- Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. *Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin D deficient subjects*. The New England Journal of Medicine 1982, 306, 722 - 725.
- Ascherio A, Munger K. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection*. Annals of Neurology 2007b, 61 (6): 504 - 513.
- Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M. *More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: Temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth*. Diabetes 2013, 62 (10): 3542 - 3546.
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. The American journal of clinical nutrition 2004, 79 (5): 820-825.
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. *Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia*. Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (11): 1282 - 1289.
- Codru N, Schymura M, Negoita S, Rej R, Carpenter D. *Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult native Americans*. Environmental Health Perspectives 2007, 115 (10): 1442-1447.
- Everett C, Frithsen I, Diaz V, Koopman R, Simpson W, Mainous A. *Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey*. Environmental Research 2007, 103 (3): 413-418.
- Haines A, Patz JA. *Health Effects of Climate Change*. The Journal of the American Medical Association 2004, 291 (1): 99-103.
- Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. *Climate change and human health: Impacts, vulnerability and public health*. Public Health 2006, 120, 585-596.
- Jaffe D, Hafner W, Chand D, Westerling A, Spracklen D. *Interannual variations in PM_{2.5} due to wildfires in the Western United States*. Environmental Science and Technology 2008, 42 (8), 2812-2818.
- Kim E, Oh J, Chang Y. *Effects of forest fire on the level and distribution of PCDD/Fs and PAHs in soil*. Science of the Total Environment 2003, 311:1-3, 177-189.
- Longnecker M, Klebanoff M, Brock J, Zhou H. *Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes*. Diabetes Care 2001, 24 (6): 1099-1101.
- Marcello A, Muscas F, Pretti S, Valera P. *Il ruolo delle campionature "stream sediments" nella definizione dei tenori elementali normali del territorio: esempio del Foglio IGMI 549 – Muravera*. In: GEOBASI 2008- Il Foglio IGMI N° 549 - Muravera, "Pacini S.p.A.", Pisa. Licence by "Pianetaterre - Le Scienze della Terra per la Società - Commissione Italiana". ISBN 978-88-7781-926-0. pp. 33-57.
- McMichael A, Woodruff R, Hales S. *Climate change and human health: present and future risks*. Lancet 2006, 367: 859-69.
- Martínez, M, Díaz-Ferrero J, Martí R, Broto-Puig F, Comellas L, Rodríguez-Larena MC. *Analysis of dioxin-like compounds in vegetation and soil samples burned in Catalan forest fires. Comparison with the corresponding unburned material*. Chemosphere 2000, 41 (12), 1927-1935.
- Nowack N, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, Schölmerich A. *Influence of Low-Level Prenatal Exposure to PCDD/Fs and PCBs on Empathizing, Systemizing and Autistic Traits: Results from the Duisburg Birth Cohort Study*. Plos One 2015, 10 (6).
- Olivella M, Ribalta TG, De Febrer R, Mollet JM, De Las Heras F. *Distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in riverine waters after Mediterranean forest fires*. Science of the Total Environment 2006, 355 (1-3), 156-166.
- Pearson J, Bachireddy C, Shyamprasad S, Goldfine A, Brownstein J. *Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S.* Diabetes Care 2010, 33 (10): 2196-2101.
- Plant J, Smith D, Smith B, Williams L. *Environmental geochemistry at the global scale*. Applied Geochemistry 2001, Volume 16, 1291-1308.
- Prince M, Ruder A, Hein M, Waters M, Whelan E, Nilsen N, Ward E, Schnorr T, Laber P, Davis-King K. *Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Environmental Health Perspectives 2006, 114 (10): 1508-1514.
- Sanna A, Lorefice L, Mazzella A, Frau J, Coghe G, Fenu G, Marrosu MG, Cocco E, Valera P. *Assessment of geochemical factors in multiple sclerosis distribution in the south-western Sardinia*. 6th International Conference on Medical Geology – MEDGEO '15: 26 July to 1 August, Aveiro (Portugal). 2015, Abstract book: 105, ISBN 978-972-789-449-9.7
- Sapkota A, Symons J, Kleissl J, Wang L, Parlange M, Ondov J, Breysse P, Diette G, Eggleston P, Buckley T. *Impact of the 2002 Canadian forest fires on particulate matter air quality in Baltimore city*. Environmental science & technology 2005, 39 (1), 24-32.

- Sheng L, Ding X, Ferguson M, McCallister M, Rhoades R, Maguire M, Ramesh A, Aschner M, Campbell D, Levitt P, Hood DB. *Prenatal Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure Leads to Behavioral Deficits and Downregulation of Receptor Tyrosine Kinase, MET*. Toxicological Sciences 2010, 118 (2): 625-634.
- Talbott E, Arena V, Rager J., Clougherty J, Michanowicz D, Sharma R, Stacy S. *Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder*. Environmental Research 2015, 140: 414-420.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. *Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes*. American Academy of Dermatology 2009, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.028.
- Turci R, Businaro J, Minoia C, Sturchio E, Ficociello B, Signorini S, Colosio C, Imbriani M. *Schede monografiche: PCDD*. G Ital Med Lav Erg 2009, 3: 4, 325-370
- Valera P, Zavattari P, Serra D, Sanna A, Dessi F, Fadda R, Doneddu G. Putative role of geo-chemical environmental factors in the frequency of autism spectrum disorders: an ecological study. 10th International Autism-Europe Congress, 26-28 September, Budapest (Hungary) 2013, Abstract book: 81-82.
- Valera P, Sanna A, Mazzella A, Zavattari P, Loddo M, Mannu C, Targhetta C, Songini M. (2014). An ecological study between Type 1 Diabetes incidence and geochemical data in Sardinia. 49TH Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 29TH March - 1ST April 2014, Cagliari (Italy). Abstract book, p 77.
- Valera P, Zavattari P, Sanna A, Pretti S, Marcello A, Mannu C, Targhetta C, Bruno G, Songini M. *Zinc and other metals deficiencies and risk of type 1 diabetes: an ecological study in the high risk Sardinia island*. PLoS ONE 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0141262.
- Vergnoux A, Malleret L, Asia L, Doumenq P, Theraulaz F. *Impact of forest fires on PAH level and distribution in soils*. Environmental Research 2011, 111 (2), 193-198.
- Yokelson R, Urbanski S, Atlas E, Toohey D, Alvarado E, Crounse J, Wennberg P, Fisher M, Wold C, Campos T, Adachi K, Buseck P, Hao W. *Emissions from forest fires near Mexico City*. Atmospheric Chemistry and Physics Discussions 2007, 7 (3), 6687-6718.

5. APPLICAZIONE DEL MODELLO: INTERPRETAZIONE E DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Fin dal suo principio, l'attività di ricerca è stata svolta al fine di mettere a punto una metodica correlazionale che consentisse di valutare una eventuale connessione tra la frequenza di alcune malattie particolarmente frequenti in Sardegna (Capitolo 2) e vari fattori ambientali (Capitoli 3 e 4). Tale metodologia, articolata in varie fasi (acquisizione, trattazione ed elaborazione dei dati geoambientali, demografici e clinici), ha portato all'individuazione delle variabili alle quali applicare l'analisi di correlazionale. I dati relativi alla frequenza delle patologie, misurata in termini di incidenza, prevalenza e standard morbidity ratio, rappresentano una variabile del modello mentre le singole informazioni geoambientali reperite dal Database delle Georisorse e dal Geoportale della Regione Sardegna, rappresentano le altre variabili in esame. Da un punto di vista statistico quindi, vi è stata la necessità di utilizzare un metodo che permettesse di valutare la tendenza di una variabile di variare al variare dell'altra. Inoltre tra tutte le variabili, ve ne sono alcune impiegate come principali e altre utilizzate come variabili secondarie, la cui implementazione nel modello è stata eseguita solo in un secondo momento, al fine di affinare la valutazione.

Il modello è stato applicato ad ognuna delle patologie considerate e, per ciascuna di esse, nel presente Capitolo verranno descritte le variabili in esame e verranno discussi i risultati relativi alla loro eventuale correlazione.

5.1 La metodologia statistica

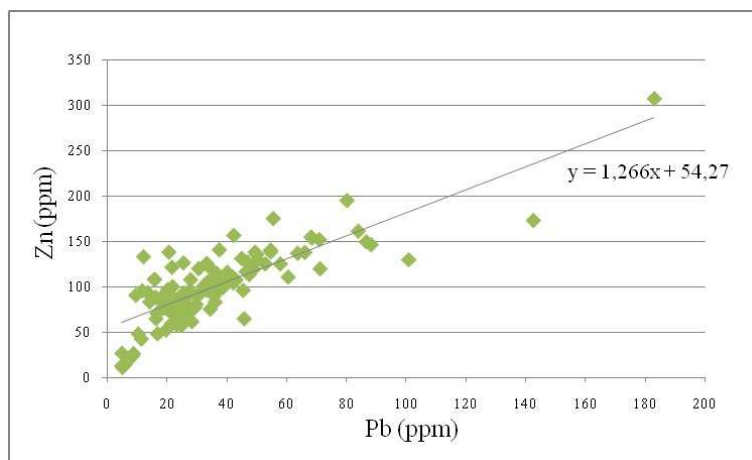
Le variabili geoambientali considerate nel modello, ed in particolare i dati geochimici, risultano essere funzione del contesto territoriale oggetto di studio. Si tratta in particolare di variabili geostatistiche che note come *variabili regionalizzate*, ovvero dipendenti dalla propria localizzazione e da parametri spaziali dell'area di studio e che non possono essere definite analiticamente in quanto risultato di un numero elevato di funzioni non note a priori. Se per esempio prendiamo in considerazione la variabile regionalizzata "*dimensione dei grani di quarzo del suolo*" in una determinata area di studio, una delle funzioni che costituiscono tale variabile è "*acclività*". Nel caso di una superficie piana la funzione *acclività* è costante ma vi sono un'altra serie di funzioni della variabile regionalizzata che in questo caso sono più complesse e difficili da esprimere analiticamente (abbondanza dei grani quarzo nelle rocce dell'area in esame, resistenza all'erosione meccanica e alla lisciviazione di tali rocce, ecc). Gli esperti di geostatistica affermano quindi come non sia possibile scrivere una espressione analitica che esprima il legame tra variabili regionalizzate e che solamente l'analisi della covarianza possa fornire alcune informazioni in merito (Valera et al., 2015). Per tali ragioni, la valutazione del legame tra le variabili che esprimono la frequenza di una patologia e le variabili ambientali, è stata eseguita attraverso il calcolo dell'indice di correlazione di Pearson (correlazione lineare), mediante l'analisi di regressione semplice (bivariata) ed il test di significatività. In particolare, l'indice di correlazione o coefficiente di correlazione di Pearson, comunemente indicato con la lettera r , esprime l'eventuale correlazione lineare tra due variabili statistiche ed è idoneo per la tipologia di variabili descritte sopra. Esso è infatti definito dal rapporto tra la covarianza delle due variabili ed il prodotto delle rispettive deviazioni standard. In generale, considerando le due variabili X e Y , il coefficiente di correlazione r può essere espresso come:

$$r = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \cdot \sigma_Y} \quad [9]$$

nella quale σ_{XY} è la covarianza tra X e Y mentre σ_X e σ_Y sono la deviazione standard rispettivamente della variabile X e della variabile Y .

L'indice r può assumere valori compresi tra 0 e 1 (correlazione positiva per la quale le variabili sono direttamente correlate), tra -1 e 0 (correlazione negativa per la quale le variabili sono inversamente correlate) o pari a 0 (variabili non correlate). Inoltre, con valori di r prossimi a 1 o a -1, la correlazione, positiva nel primo caso e negativa nel secondo, sarà più forte, in altre parole le due variabili saranno maggiormente correlate. Tramite l'analisi di regressione è invece possibile prevedere i valori della variabile dipendente rispetto a quelli della variabile indipendente al fine di individuare la retta che meglio si adatta ai dati ovvero che interpola meglio la nuvola di punti relativa alla distribuzione sul piano cartesiano delle due variabili (diagramma di dispersione). La funzione della retta individuata esprime la relazione di dipendenza della variabile dipendente da quella indipendente. A titolo di esempio, considerando i valori di background di Pb (variabile dipendente X) e Zn (variabile indipendente Y) nelle 109 HA, il Grafico 14 mostra la retta di regressione che interpola i punti.

Grafico 14: Analisi di regressione lineare tra il background di Zn (variabile Y) e il background di Pb (variabile X) nelle 109 HA.



La retta di regressione ha equazione generica $y = \beta_1 X_1 + \beta_0$. Il coefficiente β_1 , che nell'esempio in questione è pari a 1,266, rappresenta l'inclinazione della retta ossia indica quantitativamente il variare di Y ad una variazione unitaria di X , mentre il suo segno, in tale caso positivo, indica se la correlazione tra le due variabili è diretta o inversa. Il coefficiente β_0 invece, pari a 54,27, rappresenta l'intercetta ovvero il valore medio assunto dalla variabile Y quando la variabile X assume il valore 0. L'analisi di regressione permette quindi di valutare se l'adattamento del modello ai dati è affidabile. Più i punti sono vicini alla retta più la correlazione tra le due variabili è forte. Nel caso in esempio, le due variabili risultano essere fortemente correlate (Pb e Zn sono due elementi associati tra loro, nel contesto geografico considerato in questo studio) in quanto presentano un coefficiente di correlazione $r = 0,815$. Infine, attraverso il *test statistico F* è possibile valutare la significatività statistica del modello, espressa dal valore *pvalue* indicante il livello di significatività osservato. Se tale valore di *pvalue* osservato è inferiore a 0.05 (*pvalue* teorico) il modello viene considerato, in letteratura, statisticamente significativo. Per quanto riguarda i dati dell'esempio, il livello di significatività è dell'ordine di 10^{-27} . Tutte le analisi statistiche sopradescritte, sono state eseguite attraverso l'utilizzo delle funzioni di analisi dei dati presenti in Microsoft Office Excel 2007.

5.2 L'associazione degli elementi

Come descritto in precedenza (Capitolo 4.1), in natura e a seconda delle caratteristiche litologiche, alcuni elementi risultano essere tra loro correlati. Tale tendenza associativa degli elementi, sfruttata nel tempo dai prospector mineralari per localizzare i giacimenti, può considerarsi costante in uno stesso contesto litologico. Più nel dettaglio, i metalli o altri elementi che costituiscono una mineralizzazione economicamente

interessante non sono sempre facilmente riscontrabili, in quanto generalmente *immobili* o *semimobili* dal punto di vista geochimico e non sono quindi rilevabili dalla strumentazione in dotazione. In tali casi, le proprietà associative di alcuni elementi, in riferimento alle medesime condizioni litologiche, permettono di individuare comunque questi elementi di difficile riscontro, attraverso la presenza di elementi a loro associati e maggiormente mobili geochimicamente. Questi elementi prendono il nome di *pathfinder* (Zuffardi, 2002) e, di conseguenza, in una stessa litologia, elevati o bassi tenori di certi elementi (*pathfinder*) possono indicare elevati o bassi tenori degli elementi a loro associati, come sopra menzionato con scarsa o nulla mobilità, ma di interesse economico o, nel nostro caso, da considerare come fattori potenzialmente *confondenti*. Sulla base di ciò, è stata eseguita l'analisi correlazionale anche sui dati geochimici in maniera tale da verificare l'associazione degli elementi attraverso il calcolo del coefficiente di correlazione r e rendere quindi dal punto di vista statistico maggiormente validi (robusti) i risultati ottenuti.

5.3 Correlazione tra i fattori ambientali e l'incidenza del T1D in Sardegna

Nel seguente paragrafo verranno esposti i risultati in merito all'applicazione del modello al fine di valutare la correlazione tra alcuni dei fattori ambientali considerati nel progetto di ricerca e l'incidenza del T1D in Sardegna (Capitolo4.5; Allegati 1a,b,c). In particolare, l'unità geografica considerata è rappresentata dalla singola HA mentre i fattori ambientali oggetto di valutazione sono: il valore di background di 17 elementi chimici: As, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Th, Tl, U, V, Zn (Capitolo4.3), la percentuale di superficie territoriale esposta a sud (Capitolo4.2), la superficie territoriale occupata da rocce acide e basiche e la superficie territoriale interessata da incendi.

Correlazione tra il background di 17 elementi e l'incidenza di T1D

La correlazione tra la concentrazione di 17 elementi in campioni di tipo *stream sediments* e la frequenza del T1D è stata valutata considerando come misura di frequenza l'incidenza della patologia calcolata sia come indicato in letteratura (Bruno et al., 2013) sia normalizzando il rapporto tra casi e popolazione di riferimento con la dimensione territoriale dell'unità geografica in esame (Valera et al., 2015).

Tabella 19: Matrice di correlazione tra l'incidenza del T1D 0-14 anni dal 1989 al 2009 calcolata come da letteratura e il background di 17 elementi nelle 109 HA

	T1D	As	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Mn	Ni	Pb	Sb	Se	Sn	Th	Tl	U	V	Zn
<i>T1D</i>	1																	
As	-0,104	1																
Be	0,025	0,39	1															
Cd	0,038	0,39	0,19	1														
Co	0,042	0,23	-0,06	0,05	1													
Cr	0,026	0,05	-0,06	0,04	0,81	1												
Cu	-0,006	0,34	0,01	0,10	0,74	0,52	1											
Mn	0,064	0,18	0,03	0,07	0,52	0,35	0,58	1										
Ni	-0,032	0,31	0,09	0,10	0,58	0,53	0,49	0,18	1									
Pb	-0,020	0,38	0,19	0,52	0,25	0,24	0,42	0,41	0,36	1								
Sb	-0,012	0,16	0,10	0,12	0,30	0,23	0,28	0,05	0,29	0,28	1							
Se	-0,032	0,18	0,55	-0,04	-0,21	-0,26	-0,07	-0,19	-0,09	-0,18	-0,12	1						
Sn	0,055	-0,10	-0,10	0,04	-0,04	0,08	-0,24	-0,04	-0,32	-0,21	-0,10	-0,14	1					
Th	0,127	-0,08	0,01	-0,09	-0,22	-0,15	-0,19	0,19	-0,33	-0,16	-0,19	-0,08	0,26	1				
Tl	-0,173	0,34	0,49	0,03	-0,01	-0,07	0,06	-0,08	0,12	-0,06	0,01	0,42	-0,04	-0,14	1			
U	0,212	0,20	-0,07	0,03	0,02	0,02	0,03	0,11	0,04	0,06	-0,21	-0,09	-0,05	0,02	-0,08	1		
V	0,126	0,01	-0,10	-0,07	0,24	0,08	0,22	0,49	-0,21	-0,19	-0,30	-0,01	0,21	0,35	-0,10	-0,02	1	
Zn	-0,018	0,40	0,09	0,40	0,53	0,51	0,68	0,58	0,44	0,81	0,16	-0,15	-0,17	-0,15	-0,03	0,05	0,02	1

In primo luogo, l'eventuale correlazione è stata valutata considerando la totalità dei casi senza distinzione di sesso ed età, così come contenuti nel primo Database acquisito (Capitolo 3.5).

Le due matrici di correlazione risultato dell'analisi di correlazione lineare sono rappresentate in Tabella 19 e in Tabella 20. Dai risultati indicati in Tabella21 possiamo notare come i valori del coefficiente di correlazione r , tra l'incidenza della patologia e la concentrazione degli elementi, siano nella maggior parte dei casi prossimi al valore zero. Ciò indica come le variabili in esame non siano tra loro correlate. Gli unici valori di r che si discostano dallo zero si riferiscono alla correlazione positiva tra il tenore di U ($r = 0,212$), V ($r = 0,126$), Th ($r = 0,127$) e l'incidenza di T1D ed alla correlazione inversa tra la stessa incidenza e il tenore di Tl ($r = - 0,173$), As ($r = - 0,104$). In tutti i casi però, eccetto U ($Pvalue = 0.03$) il test F della significatività ha mostrato come tali correlazioni non siano forti e tantomeno statisticamente significative.

Considerando invece l'incidenza normalizzata calcolata attraverso la formula:

$$\text{Incidenza HA}_i = \frac{n^{\circ} \text{ casi HA}_i \text{ 1989-2009}}{n^{\circ} \text{ residenti 0-14 anni HA}_i \text{ 1989-2009}} * \text{Area}_i \text{ (km}^2\text{)}, \quad [5]$$

dai valori di r in Tabella22 si notano le correlazioni negative tra i tenori di As, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Zn e l'incidenza della patologia e le correlazioni positive tra la l'incidenza stessa e le concentrazioni di Be, Se e Tl.

Tabella 20: Matrice di correlazione tra l'incidenza del T1D 0-14 anni dal 1989 al 2009 normalizzata per la dimensione territoriale e il background di 17 elementi nelle 109 HA

	T1D	As	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Mn	Ni	Pb	Sb	Se	Sn	Th	Tl	U	V	Zn
T1D	1																	
As	-0,127	1																
Be	0,137	0,39	1															
Cd	0,050	0,39	0,19	1														
Co	-0,260	0,23	-0,06	0,05	1													
Cr	-0,242	0,05	-0,06	0,04	0,81	1												
Cu	-0,349	0,34	0,01	0,10	0,74	0,52	1											
Mn	-0,250	0,18	0,03	0,07	0,52	0,35	0,58	1										
Ni	-0,147	0,31	0,09	0,10	0,58	0,53	0,49	0,18	1									
Pb	-0,230	0,38	0,19	0,52	0,25	0,24	0,42	0,41	0,36	1								
Sb	-0,195	0,16	0,10	0,12	0,30	0,23	0,28	0,05	0,29	0,28	1							
Se	0,254	0,18	0,55	-0,04	-0,21	-0,26	-0,07	-0,19	-0,09	-0,18	-0,12	1						
Sn	0,029	-0,10	-0,10	0,04	-0,04	0,08	-0,24	-0,04	-0,32	-0,21	-0,10	-0,14	1					
Th	-0,003	-0,08	0,01	-0,09	-0,22	-0,15	-0,19	0,19	-0,33	-0,16	-0,19	-0,08	0,26	1				
Tl	0,165	0,34	0,49	0,03	-0,01	-0,07	0,06	-0,08	0,12	-0,06	0,01	0,42	-0,04	-0,14	1			
U	-0,010	0,20	-0,07	0,03	0,02	0,02	0,03	0,11	0,04	0,06	-0,21	-0,09	-0,05	0,02	-0,08	1		
V	0,003	0,01	-0,10	-0,07	0,24	0,08	0,22	0,49	-0,21	-0,19	-0,30	-0,01	0,21	0,35	-0,10	-0,02	1	
Zn	-0,332	0,40	0,09	0,40	0,53	0,51	0,68	0,58	0,44	0,81	0,16	-0,15	-0,17	-0,15	-0,03	0,05	0,02	1

Tuttavia per alcuni di questi elementi (As, Mn, Ni, Sb, Be, Se, Tl) i dati analitici non sono disponibili per tutte le 109 HA, a differenza di quanto invece accade per gli altri elementi (Co, Cr, Cu, Pb, Zn) per i quali i dati sono disponibili per la totalità delle HA. Di conseguenza implementare l'analisi correlazione considerando per questi elementi (As, Mn, Ni, Sb, Be, Se e Tl) una concentrazione pari a 0 per le HA nelle

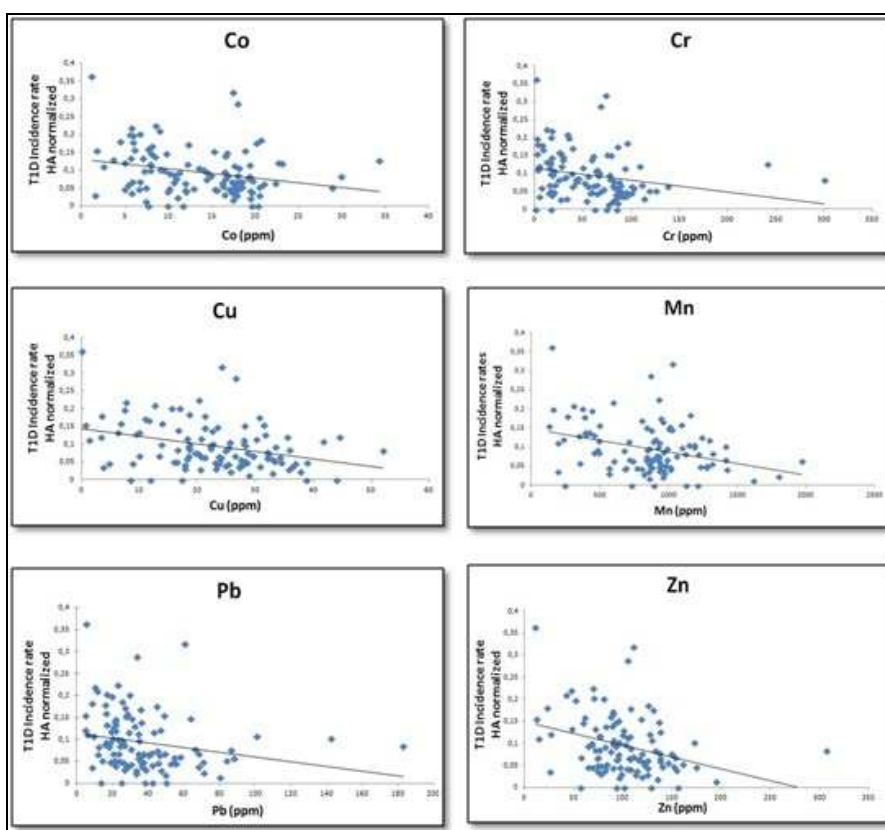
quali i dati di questi elementi non è disponibile, rappresenta un fattore confondente, oltre che un grave errore metodologico. Per tale motivo è stato necessario ripetere l'analisi correlazionale considerando questi elementi singolarmente e prendendo in esame le sole HA per le quali il dato è effettivamente disponibile. In questo tuttavia, riducendosi la numerosità delle HA, la correlazione tra questi elementi, fatta eccezione per il Mn, l'incidenza della patologia non è significativa dal punto di vista statistico. In Tabella 21 sono indicati i coefficienti di correlazione r e i rispettivi $Pvalue$.

Tabella 21: Coefficienti di correlazione r e rispettivi $Pvalue$ tra i valori di background e l'incidenza di T1D in Sardegna

Elemento	r	Pvalue	
		test a due code	test a una coda
Co	- 0,260	$6,30 * 10^{-3}$	$3,20 * 10^{-3}$
Cr	- 0,242	$1,11 * 10^{-2}$	$5,61 * 10^{-3}$
Cu	- 0,349	$2,00 * 10^{-4}$	$1,00 * 10^{-4}$
Mn	- 0,306	$1,35 * 10^{-3}$	$6,75 * 10^{-4}$
Pb	- 0,230	$1,16 * 10^{-2}$	$8,00 * 10^{-3}$
Zn	- 0,332	$4,20 * 10^{-4}$	$2,10 * 10^{-4}$

I grafici di dispersione, risultato dell'analisi di regressione bivariata, sono mostrati nel Grafico 15.

Grafico 15: Analisi di regressione tra l'incidenza del T1D in Sardegna e i valori di background di Co, Cr, Cu, Mn, Pb e Zn.



Con l'ausilio delle diverse competenze coinvolte, i risultati ottenuti dalle analisi di correlazione, regressione e significatività sono stati oggetto di interpretazione. In generale, una correlazione positiva statisticamente significativa tra la frequenza di una malattia ed un determinato fattore ambientale suggerisce un ruolo predisponente di quel fattore ambientale nell'insorgenza e/o nello sviluppo di quella malattia. D'altra parte, una correlazione negativa statisticamente significativa potrebbe indicarne un ruolo protettivo (Valera et al., 2014).

Di conseguenza, i risultati ottenuti suggeriscono un potenziale ruolo protettivo nell'insorgenza e/o nello sviluppo della patologia, da parte di Co, Cr, Cu, Mn, Pb e Zn.

Come riportato in precedenza, le analisi statistiche sono state eseguite anche sui soli dati geochimici in maniera tale da verificare la validità dei dati attraverso l'associazione degli elementi. I coefficienti di correlazione r e i rispettivi valori di $Pvalue$ tra gli elementi tipicamente associati sono riepilogati in Tabella 22 (Valera et al., 2015).

Tabella 22: Coefficienti di correlazione tra i valori di background degli elementi considerati

Associazione elementi	r	Pvalue
		test a due code
Pb - Zn	0,815	$4,22 * 10^{-27}$
Cr - Co	0,811	$1,22 * 10^{-26}$
Cu - Co	0,737	$6,48 * 10^{-20}$
Zn - Cu	0,677	$5,82 * 10^{-16}$
Cu - Mn	0,577	$7,65 * 10^{-11}$
Zn - Co	0,534	$2,28 * 10^{-9}$

Le analisi statistiche eseguite inizialmente, sono state poi ripetute in seguito all'acquisizione di una versione aggiornata del Database, contenente per ciascuno dei Comuni della Sardegna il numero dei pazienti distinti per sesso e per fasce di età. Sulla base di questi dati è stato possibile valutare con una maggiore accuratezza la correlazione tra l'incidenza del T1D e il valore di background dei 17 elementi in esame.

In particolare, le analisi di correlazione bivariata, regressione lineare e significatività statistica sono state implementate considerando da una parte i dati geochimici e dall'altra l'incidenza della patologia nei due sessi in maniera distinta e in relazione a tre differenti fasce di età, sia per la totalità della popolazione sia per i due sessi (Allegati 1a,b,c).

Si riportano di seguito gli estratti delle matrici di correlazione indicanti i soli coefficienti r tra l'incidenza del T1D nei casi indicati sopra e i valori di background degli elementi dato che, in ciascuno dei casi esaminati, i coefficienti di correlazione tra gli elementi risultano essere i medesimi indicati nelle Tabelle 21 e 22.

Per quanto concerne la correlazione tra l'incidenza di T1D nelle due popolazioni, maschile e femminile, e i tenori di fondo degli elementi, dai coefficienti di correlazione (Tabella 23) possiamo notare come una correlazione negativa sia stata riscontrata tra le concentrazioni di Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Sb, Zn e l'incidenza del T1D nei maschi, e tra i tenori di As, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Zn e l'incidenza nelle femmine. Inoltre, una correlazione positiva è stata riscontrata tra le concentrazioni di Tl e Se in entrambi i sessi.

Tabella 23: Coefficienti di correlazione il tenore di fondo geochimico di 17 elementi e l'incidenza del T1D nei due sessi.

	T1D_M		T1D_F
T1D_M	1	T1D_F	1
As	-0,0781	As	-0,1796
Be	0,0972	Be	0,1024
Cd	0,0338	Cd	0,0697
Co	-0,2017	Co	-0,3386
Cr	-0,2014	Cr	-0,2880
Cu	-0,2831	Cu	-0,3526
Mn	-0,2714	Mn	-0,2105
Ni	-0,0581	Ni	-0,2246
Pb	-0,1658	Pb	-0,1803
Sb	-0,1142	Sb	-0,2333
Se	0,2295	Se	0,3141
Sn	-0,0014	Sn	-0,0010
Th	-0,0423	Th	0,0154
Tl	0,1849	Tl	0,2060
U	-0,0145	U	-0,0097
V	-0,0370	V	0,0061
Zn	-0,2584	Zn	-0,2735

Considerando quindi per ciascun elemento le sole HA per le quali è disponibile il dato di quell'elemento e ripetendo l'analisi di correlazione si nota come le correlazioni negative tra i tenori di Co, Cr, Cu, Mn, Zn e l'incidenza nei maschi e, tra i tenori di Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Zn e l'incidenza nella popolazione di sesso femminile siano le uniche ad essere statisticamente significative (Tabelle 24 e 25).

Tabella 24: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra il tenore di fondo degli elementi e l'incidenza di T1D nei maschi.

Maschi			
Elemento	r	Pvalue	
		<i>test a due code</i>	<i>test a una coda</i>
Co	- 0,2017	$3,52 * 10^{-2}$	$1,76 * 10^{-2}$
Cr	- 0,2014	$3,61 * 10^{-2}$	$1,80 * 10^{-2}$
Cu	- 0,2831	$2,87 * 10^{-3}$	$1,43 * 10^{-3}$
Mn	- 0,2714	$8,78 * 10^{-4}$	$4,39 * 10^{-4}$
Pb	- 0,1658	n.s.	$1,76 * 10^{-2}$
Zn	- 0,2584	$6,76 * 10^{-3}$	$3,38 * 10^{-3}$

Inoltre, come si può notare dai risultati mostrati nelle due tabelle, per tutti gli elementi fatta eccezione per il Mn, la correlazione negativa tra i dati geochimici e l'incidenza del T1D risulta essere più forte dal punto di vista statistico nelle donne rispetto agli uomini. Ciò implicherebbe un ruolo maggiormente protettivo di Co, Cr, Cu, Pb e Zn nei confronti della patologia nel sesso femminile rispetto a quello maschile.

Tabella 25: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra il tenore di fondo degli elementi e l'incidenza di T1D nelle femmine.

Femmine			
Elemento	r	Pvalue	
		test a due code	test a una coda
Co	- 0,3386	$3,11 * 10^{-4}$	$1,55 * 10^{-4}$
Cr	- 0,2880	$2,39 * 10^{-3}$	$1,19 * 10^{-3}$
Cu	- 0,3526	$1,67 * 10^{-4}$	$8,33 * 10^{-5}$
Mn	- 0,2105	$5,62 * 10^{-3}$	$2,81 * 10^{-3}$
Pb	- 0,1803	n.s.	$3,05 * 10^{-2}$
Zn	- 0,2735	$4,08 * 10^{-3}$	$2,04 * 10^{-3}$

Assumendo invece come parametro di frequenza della malattia, l'incidenza della stessa in tre differenti fasce di età al momento della diagnosi senza distinzione del sesso (pazienti di età inferiore ai 4 anni, pazienti di età compresa tra i 5 e i 9 anni, e pazienti di età compresa tra i 10 e i 14 anni), la correlazione negativa con gli elementi di cui sopra, eccetto quella con il Pb nei pazienti di età inferiore a 4 anni, risulta essere confermata (Tabella 26).

Tabella 26: Coefficienti di correlazione tra l'incidenza di T1D in tre fasce di età e il valore di background di 17 elementi, per la popolazione totale nelle 109 HA.

	<4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni
<4 anni	1	5 – 9 anni	1	10 – 14 anni	1
As	-0,1209	As	-0,1524	As	-0,1243
Be	0,0463	Be	0,0946	Be	0,1973
Cd	0,1044	Cd	0,0551	Cd	-0,0215
Co	-0,2060	Co	-0,2232	Co	-0,2407
Cr	-0,2265	Cr	-0,1844	Cr	-0,2386
Cu	-0,3342	Cu	-0,3387	Cu	-0,2867
Mn	-0,1659	Mn	-0,2023	Mn	-0,2672
Ni	-0,1747	Ni	-0,1355	Ni	-0,1134
Pb	-0,1382	Pb	-0,2212	Pb	-0,2296
Sb	-0,1129	Sb	-0,2204	Sb	-0,1849
Se	0,1195	Se	0,2895	Se	0,3845
Sn	0,1561	Sn	0,0366	Sn	-0,0421
Th	0,0821	Th	0,0097	Th	-0,0567
Tl	0,0292	Tl	0,1814	Tl	0,1265
U	0,0230	U	-0,0709	U	0,0011
V	0,0952	V	-0,0530	V	-0,0417
Zn	-0,2439	Zn	-0,2830	Zn	-0,3127

In Tabella 27 sono riportati i coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue per i soli elementi per i quali è stata riscontrata una correlazione significativa. Per tutti gli altri elementi, dall'analisi di significatività risulta come le correlazioni non siano statisticamente significative. Inoltre, dagli stessi risultati in Tabella 27, si può notare che per ciò che concerne lo Zn, la correlazione tra il suo valore di background e l'incidenza aumenta considerevolmente all'aumentare dell'età dei pazienti e che, un andamento simile lo si nota anche per Co e

Mn. Al contrario, la correlazione tra Cu e l'incidenza diventa sempre più blanda all'aumentare dell'età. Il ruolo protettivo infine di Pb e Mn, sembra manifestarsi non nei primissimi anni dopo la nascita ma a partire dal quinto anno di età.

Tabella 27: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra l'incidenza di T1D in tre fasce di età e il valore di background, per la popolazione totale nelle 109 HA.

<i>Elemento</i>	Fasce di età					
	< 4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni	
	r	Pvalue	r	Pvalue	r	Pvalue
Co	-0,2060	$3,16 * 10^{-2}$	-0,2232	$1,96 * 10^{-2}$	-0,2407	$1,12 * 10^{-2}$
Cr	-0,2265	$1,79 * 10^{-2}$	-0,1844	n.s.	-0,2386	$1,25 * 10^{-2}$
Cu	-0,3342	$3,83 * 10^{-4}$	-0,3387	$3,15 * 10^{-4}$	-0,2867	$2,51 * 10^{-3}$
Mn	-0,1659	n.s.	-0,2023	$3,67 * 10^{-2}$	-0,2672	$5,39 * 10^{-3}$
Pb	-0,1382	n.s.	-0,2212	$2,08 * 10^{-2}$	-0,2296	$1,63 * 10^{-2}$
Zn	-0,2439	$1,06 * 10^{-2}$	-0,2830	$2,87 * 10^{-3}$	-0,3127	$9,31 * 10^{-4}$

Approfondendo l'analisi e valutando la correlazione tra i dati geochimici e l'incidenza di T1D nei due sessi e in relazione alle tre fasce di età, nelle Tabelle 28 e 29 sono riportati i coefficienti di correlazione *r* risultato dell'analisi correlazionale tra i valori di incidenza e quelli di background dei 17 elementi mentre, nelle Tabelle 30 e 31, sono riportati i coefficienti di correlazione e i relativi Pvalue per quegli elementi per i quali è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa con l'incidenza.

Tabella 28: Coefficienti di correlazione tra l'incidenza di T1D nelle tre fasce di età per il sesso maschile e il valore di background di 17 elementi nelle 109 HA.

	<4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni
<4 anni	1	5 – 9 anni	1	10 – 14 anni	1
As	-0,0688	As	-0,0705	As	-0,0533
Be	0,0011	Be	0,0627	Be	0,1839
Cd	0,0001	Cd	0,0826	Cd	-0,0466
Co	-0,0301	Co	-0,1527	Co	-0,1574
Cr	-0,0547	Cr	-0,1160	Cr	-0,1912
Cu	-0,1882	Cu	-0,2563	Cu	-0,2052
Mn	-0,0885	Mn	-0,1824	Mn	-0,2316
Ni	-0,0501	Ni	-0,0666	Ni	-0,0323
Pb	-0,1162	Pb	-0,1347	Pb	-0,1808
Sb	-0,0229	Sb	-0,1227	Sb	-0,1637
Se	0,0308	Se	0,2079	Se	0,3275
Sn	0,1254	Sn	0,0177	Sn	-0,0249
Th	-0,0246	Th	0,0100	Th	-0,0240
Tl	0,0525	Tl	0,0790	Tl	0,1412
U	0,0360	U	-0,0780	U	0,0031
V	0,1138	V	-0,0873	V	-0,0551
Zn	-0,1669	Zn	-0,2127	Zn	-0,2229

Tabella 29: Coefficienti di correlazione tra l'incidenza di T1D nelle tre fasce di età per la popolazione di sesso femminile e il valore di background di 17 elementi nelle 109 HA.

	<4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni
<4 anni	1	5 – 9 anni	1	10 – 14 anni	1
As	-0,1237	As	-0,2061	As	-0,1694
Be	0,0691	Be	0,1125	Be	0,1564
Cd	0,1719	Cd	0,0016	Cd	0,0148
Co	-0,3157	Co	-0,2449	Co	-0,2663
Cr	-0,3211	Cr	-0,2196	Cr	-0,2248
Cu	-0,3433	Cu	-0,3397	Cu	-0,2986
Mn	-0,1743	Mn	-0,1599	Mn	-0,2277
Ni	-0,2415	Ni	-0,1838	Ni	-0,1762
Pb	-0,0997	Pb	-0,2628	Pb	-0,2199
Sb	-0,1746	Sb	-0,2733	Sb	-0,1572
Se	0,1578	Se	0,3151	Se	0,3366
Sn	0,1259	Sn	0,0465	Sn	-0,0467
Th	0,1774	Th	-0,0005	Th	-0,0729
Tl	-0,0180	Tl	0,2651	Tl	0,0718
U	0,0085	U	-0,0371	U	-0,0007
V	0,0308	V	0,0103	V	-0,0083
Zn	-0,2165	Zn	-0,2858	Zn	-0,3269

Tabella 30: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra l'incidenza di T1D in tre fasce di età e il valore di background, per la popolazione maschile nelle 109 HA.

<i>Elemento</i>	Fasce di età					
	< 4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni	
	r	Pvalue	r	Pvalue	r	Pvalue
Cr	-0,0547	n.s.	-0,1160	n.s.	-0,1912	4,65*10 ⁻²
Cu	-0,1882	0.05	-0,2563	7,14*10 ⁻³	-0,2052	3,23*10 ⁻²
Mn	-0,0885	n.s.	-0,1824	n.s.	-0,2316	1,54 *10 ⁻²
Zn	-0,1669	n.s.	-0,2127	2,64 *10 ⁻²	-0,2229	1,98*10 ⁻²

Dai risultati ottenuti si evince come la correlazione tra gli elementi fin qui considerati come protettivi e l'incidenza della patologia per le differenti fasce di età sia maggiormente significativa nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Tale considerazione vale in particolare modo per quanto concerne due elementi come Cu e Zn, il cui ruolo in vari processi metabolici inerenti il T1D è ampiamente presente in letteratura.

Tabella 31: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra l'incidenza di T1D in tre fasce di età e il valore di background, per la popolazione femminile nelle 109 HA.

<i>Elemento</i>	Fasce di età					
	< 4 anni		5 – 9 anni		10 – 14 anni	
	r	Pvalue	r	Pvalue	r	Pvalue
Co	-0,3157	$8,26 \cdot 10^{-4}$	-0,2449	$1,03 \cdot 10^{-2}$	-0,2663	$5,13 \cdot 10^{-3}$
Cr	-0,3211	$6,63 \cdot 10^{-4}$	-0,2196	$2,18 \cdot 10^{-2}$	-0,2248	$1,87 \cdot 10^{-2}$
Cu	-0,3433	$2,57 \cdot 10^{-4}$	-0,3397	$3,02 \cdot 10^{-4}$	-0,2986	$1,61 \cdot 10^{-3}$
Mn	-0,1743	n.s.	-0,1599	n.s.	-0,2277	$1,72 \cdot 10^{-2}$
Pb	-0,0997	n.s.	-0,2628	$5,77 \cdot 10^{-3}$	-0,2199	$2,16 \cdot 10^{-2}$
Zn	-0,2165	$2,37 \cdot 10^{-2}$	-0,2858	$2,59 \cdot 10^{-3}$	-0,3269	$5,22 \cdot 10^{-4}$

Gli andamenti descritti in precedenza e per i quali il potenziale ruolo protettivo del Cu diminuisce all'aumentare dell'età dei pazienti (età di diagnosi) e quello dello Zn sia più forte all'aumentare dell'età risulta essere particolarmente evidente nella popolazione femminile rispetto a quella maschile.

I risultati presentati fino ad ora sono da considerarsi come indicativi e preliminari in quanto necessitano di verifiche in modo particolare dal punto di vista biologico. Attraverso analisi specifiche su matrici biologiche è possibile infatti spiegare il comportamento degli elementi potenzialmente coinvolti nelle patologie da un punto di vista cellulare. Tali analisi, la cui fase preparatoria è già in corso, rappresentano uno degli sviluppi futuri del progetto di ricerca svolto. Le principali caratteristiche e fasi generali delle attività future e susseguenti al progetto svolto verranno brevemente trattate nel capitolo conclusivo del presente lavoro di tesi.

Tuttavia, i risultati preliminari descritti sopra presentano numerosi riscontri in letteratura. Nel corso degli ultimi anni infatti da vari studi epidemiologici è emerso come anomalie nella concentrazione ematica, sia in eccesso sia in deficit, di determinati elementi, sono correlate con l'insorgenza e/o lo sviluppo di T1D. Particolare attenzione da parte della comunità scientifica, è stata posta per quanto riguarda Cu e Zn. Questi due elementi, sono infatti coinvolti in oltre trecento tra processi metabolici e funzioni cellulari e svolgono un ruolo fondamentale nel processo di secrezione e regolazione (omeostasi) dell'insulina (Kelleher et al., 2012; Lee et al., 2013; Li et al., 2015; Valera et al., 2015).

La correlazione negativa tra l'incidenza della patologia e le concentrazioni Co, Cr, Cu, Mn, Pb e Zn, risultato dall'applicazione del modello di correlazione, suggerisce un potenziale ruolo protettivo di questi elementi nei confronti della malattia, vista la scarsa presenza e/o disponibilità degli elementi stessi nelle aree dove la patologia è particolarmente frequente. In riferimento a ciò, in letteratura vi sono numerosi studi scientifici che supportano i risultati ottenuti.

Elevati tenori di Zn nelle acque potabili (da rubinetto) sono stati associati alla diminuzione del rischio di insorgenza di T1D (Stene et al., 2002). La stessa conclusione, è stata formulata anche da Zhao et al. (2001), i quali affermano come valori deficitari di Zn nelle acque potabili rappresentino un fattore di crescita del rischio di insorgenza di T1D in bambini dai 0 ai 15 anni di età, residenti nel sud della Gran Bretagna e ai quali è stata diagnosticata la patologia tra il 1975 ed il 1996. Inoltre, da uno studio analogo pubblicato nel 2011 da Samuelson et al., si evince che bassi tenori di Zn nelle acque potabili in Svezia concorrono ad incrementare il rischio di T1D. Il legame tra la concentrazione di Zn nelle acque (in bottiglia e da rubinetto) è stato oggetto recente di studio da parte di Valera et al. (2015). Gli autori, comparando i tenori di Zn

riscontrati in campioni di acque imbottigliate e acque da rubinetto in Europa (Reinmann et al., 2010; Flem et al., 2015) con la distribuzione spaziale di T1D (Green et al., 1992, 2001) affermano che i Paesi Europei nei quali è elevata l'incidenza di T1D, risultano essere quelli per i quali la concentrazione di Zn nelle acque risulta essere particolarmente bassa.

Dal punto di vista litologico è inoltre interessante notare che gli elementi per i quali è stata riscontrata una correlazione negativa con l'incidenza della malattia, sono tipicamente presenti nelle litologie povere in Si. La presenza di litologie mafiche e ultramafiche (ricche in minerali ferro-magnesiaci e povere di silice), è stata recentemente associata alla riduzione del rischio di T1D (Valera et al., 2014). Un supplemento di Zn e Cu presenta effetti benefici nella prevenzione della malattia (Sitasawad et al., 2001; Maruthur et al., 2014).

Per ciò che concerne gli altri elementi, il ruolo protettivo del Pb nei confronti della patologia, non è stato riscontrato ma, dato che tale elemento è fortemente associato allo Zn nei giacimenti sardi, il risultato ottenuto per il Pb potrebbe rappresentare un confondente. D'altra parte, numerosi riscontri ai risultati ottenuti sono presenti in relazione a Cr e Mn. Bassi tenori di Cr e Mn sono stati riscontrati nel sangue e nei capelli di pazienti di T1D (Adewumi et al., 2007; Kazi et al., 2008; Karagun et al., 2012; Forte et al., 2013) e, in particolare, possono essere causa rispettivamente di un incremento del livello di glucosio nel sangue (Anderson et al., 1997) e di un'alterazione nel processo di secrezione dell'insulina (Korc, 1983). Infine, secondo quanto indicato da Chora et al. (2007), il Co presenta capacità protettive verso lo sviluppo di patologie autoimmuni.

Correlazione tra la percentuale territoriale esposta a sud e l'incidenza di T1D

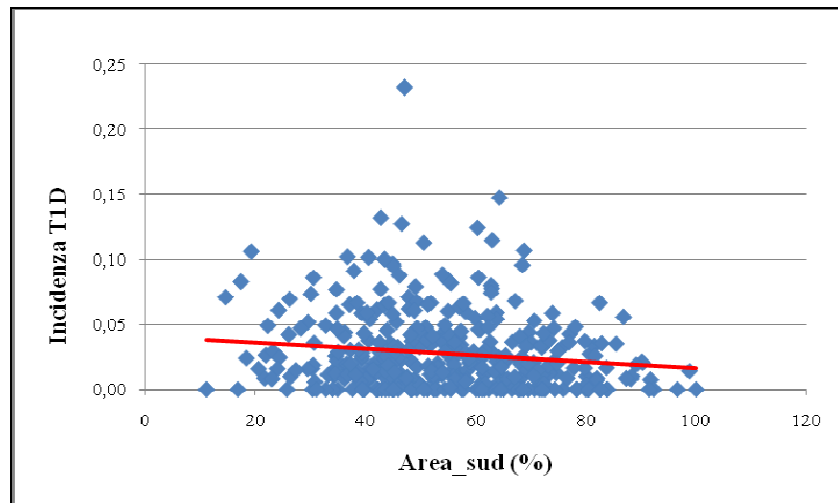
I dati relativi alla percentuale di territorio comunale ed intercomunale (HA) esposto a sud ottenuti mediante elaborazione GIS dei DTM acquisiti dal Geoportale della Regione Sardegna sono stati oggetto, insieme ai dati di incidenza di T1D, sia su base comunale sia su base intercomunale, di analisi correlazione, regressione lineare e significatività. Ciò al fine di valutare il potenziale ruolo protettivo dell'esposizione solare diretta, e di conseguenza della vitamina D, sulla popolazione sarda.

Dalle analisi statistiche svolte, è risultata una blanda correlazione negativa tra l'incidenza della patologia considerando la totalità dei pazienti senza distinzione di sesso ed età e la percentuale di territorio comunale esposta a sud. Al contrario, non si riscontra una correlazione tra la stessa incidenza e la percentuale di territorio esposto a sud per l'unità geografica relativa alla HA. In Tabella 32 sono riportati i coefficienti di correlazione r e i rispettivi valori di significatività mentre, nel Grafico 16 è mostrato il diagramma di dispersione risultato dell'analisi di regressione.

Tabella 32: Coefficienti di correlazione e significatività statistica tra l'incidenza di T1D e la percentuale territoriale esposta a sud per entrambe le unità geografiche considerate.

Variabile	Unità geografica	r	Pvalue
			test a due code
Area_sud (%)	Comune	- 0,1409	$6,14 * 10^{-3}$
Area_sud (%)	Area Omogenea	- 0,0766	n.s.

Grafico 16: Analisi di regressione lineare tra l'incidenza di T1D e la percentuale di territorio comunale esposta a sud.



Tale risultato confermerebbe, in ambito comunale, il ruolo protettivo della vitamina D nell'insorgenza della patologia. L'elevata incidenza di T1D in Sardegna nonostante essa sia situata a non elevate latitudini, potrebbe suggerire delle problematiche in relazione alla produzione o al metabolismo della vitamina D da parte della popolazione sarda.

Correlazione tra la superficie territoriale occupata da rocce sialiche e femiche e l'incidenza di T1D

Date le numerose peculiarità geologiche e litologiche della Sardegna, e data la mole di dati geoambientali e disposizione, si è ritenuto opportuno valutare l'eventuale legame tra l'incidenza di T1D e la presenza sul territorio, in termini di superficie, delle varie litologie presenti. Una prima classificazione è stata fatta sulla base della composizione mineralogica delle rocce considerando separatamente le rocce sialiche (rocce acide) da quelle povere in silice e ricche in elementi ferro-magnesiaci (rocce basiche). Tale analisi è stata effettuata in base ai risultati di quanto ottenuto da Valera et al., 2014.

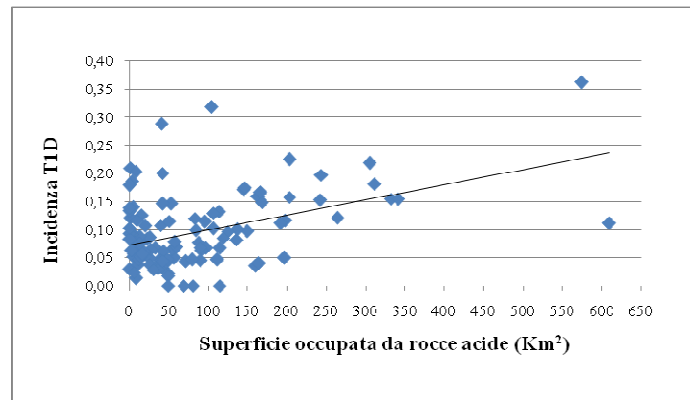
Per ciascuna delle 109 HA, è stata calcolata la superficie territoriale occupata dalle rocce acide e da quelle basiche, con l'ausilio delle informazioni reperite dal Geoportale della Sardegna e precedentemente trattate. Attraverso l'operazione di *clip* infatti, l'informazione presente nel Geoportale è riferita alla totalità del territorio regionale è stata "tagliata" e resa disponibile su base intercomunale. Per ciascuna HA, è stata eseguita una *selezione per attributi*, selezionando i soli *layer* relativi alle litologie considerate acide. I poligoni risultato di tale selezione sono stati poi esportati in ambiente CAD dove, per tutte e 109 le HA è stata calcolata la loro effettiva dimensione. Lo stesso procedimento è poi stato eseguito per ciò che concerne le litologie basiche. Nell'allegato 1 viene riportata la superficie in km² occupata dalle litologie a composizione sialica (rocce acide) e dalle litologie femiche (rocce basiche).

Implementando il modello correlazionale considerando come variabili in un primo caso la superficie occupata da rocce acide e l'incidenza della patologia nei pazienti senza distinzione di sesso ed età, e in un secondo caso la stessa incidenza e la superficie occupata da rocce basiche, è stata osservata una correlazione positiva nel primo caso mentre, nel secondo caso, il coefficiente di correlazione è prossimo allo zero. In Tabella 33 sono riportati nel dettaglio i risultati delle analisi di correlazione e del test di significatività mentre, il Grafico 17 mostra il diagramma di dispersione tra la superficie occupata da rocce acide e l'incidenza di T1D.

Tabella 33: Coefficienti di correlazione e relativi Pvalue tra la superficie occupata da rocce acide e basiche l'incidenza di T1D nelle 109 HA

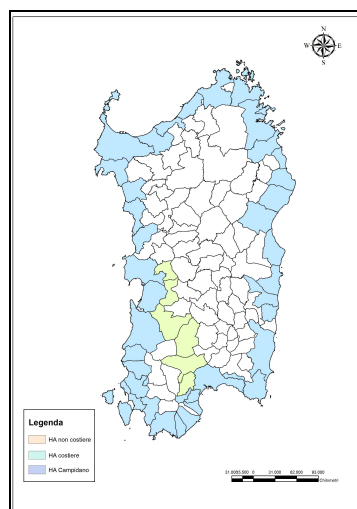
Variabile	r	Pvalue
		test a due code
Superficie occupata da rocce acide	0,4659	$2,56 * 10^{-6}$
Superficie occupata da rocce basiche	0,0757	n.s.

Grafico 17: Analisi di regressione lineare tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce acide nelle 109 HA



Dai risultati in tabella è possibile affermare come vi sia una correlazione positiva e statisticamente significativa tra le rocce sialiche e l'incidenza della patologia. Al fine di approfondire la valutazione, si è deciso di eseguire le analisi statistiche differenziando tra le 109 HA, quelle aventi un tratto di costa da quelle i cui confini territoriali non risultano essere dal confinanti con il mare. Tra le HA costiere sono state poi considerate anche le HA facenti parte della pianura del Campidano in quanto occupata in tempi geologicamente recenti dal Mar Tirreno. Sono state quindi individuate 36 HA costiere e 73 HA non costiere tra le quali, 6 localizzate nella pianura del Campidano (Figura 29). Il modello correlazionale è stato quindi applicato al fine di valutare la correlazione tra l'incidenza del T1D e la superficie di rocce acide e basiche nelle 36 HA costiere, nelle 73 HA non costiere, nelle 36HA costiere più le 6 HA del Campidano (42 HA) e nelle 73 HA non costiere meno le 6 HA del Campidano (67 HA).

Figura 29: Classificazione delle HA in costiere, non costiere e Campidano



In Tabella 34 sono riportati i coefficienti di correlazione e i rispettivi valori di Pvalue riferiti alle analisi di correlazione bivariata di cui sopra.

Tabella 34: Coefficienti di correlazione e Pvalue tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce acide e basiche nelle HA costiere e non costiere.

Variabile	r	Pvalue
		<i>test a due code</i>
Superficie occupata da rocce acide nelle HA costiere	0,2080	n.s.
Superficie occupata da rocce basiche nelle HA costiere	0,2062	n.s.
Superficie occupata da rocce acide nelle HA non costiere	0,5409	$7,78 * 10^{-7}$
Superficie occupata da rocce basiche nelle HA non costiere	0,0518	n.s.
Superficie occupata da rocce acide nelle HA costiere più le HA del Campidano	0,1562	n.s.
Superficie occupata da rocce basiche nelle HA costiere più le HA del Campidano	0,2099	n.s.
Superficie occupata da rocce acide nelle HA non costiere meno le HA del Campidano	0,6121	$2,92 * 10^{-8}$
Superficie occupata da rocce basiche nelle HA non costiere meno le HA del Campidano	0,0557	n.s.

Dai risultati in tabella si può notare che:

- non vi è correlazione tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce basiche nelle HA non costiere;
- la correlazione tra l'incidenza della malattia e la superficie occupata da rocce acide e basiche nelle HA costiere non risulta essere statisticamente significativa. Nonostante infatti i valori di r indichi una correlazione positiva, il numero ridotto delle HA in esame fa sì che i valori di Pvalue siano maggiori a 0.05;
- vi è una forte correlazione positiva e significativa dal punto di vista statistico tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce acide nelle HA non costiere. Inoltre, tale correlazione risulta essere più forte e maggiormente significativa se tra le HA non costiere non vengono considerate le HA appartenenti alla pianura del Campidano. Nei grafici 18 e 19 sono mostrati i diagrammi di dispersione relativi a queste due analisi di correlazione lineare. Dai grafici si nota appunto che per la seconda correlazione, ovvero quella tra l'incidenza e la presenza di rocce acide nel caso in cui tra le HA non costiere non si considera il Campidano, il modello è maggiormente attendibile rispetto alla prima in quanto la retta di regressione si adatta meglio ai dati.

Grafico 18: Regressione lineare tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce acide nelle HA non costiere

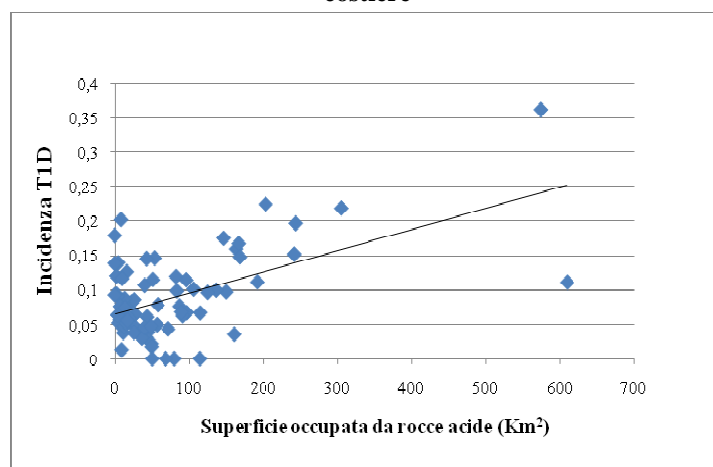
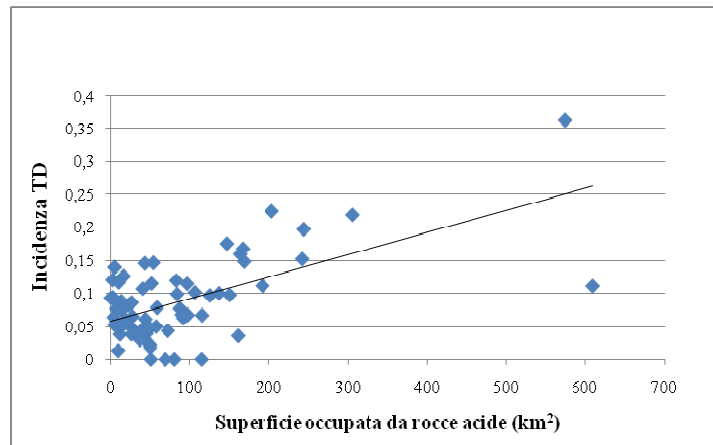


Grafico 19: Regressione lineare tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce acide nelle HA non costiere senza considerare tra queste le HA situate nella pianura del Campidano.



Il passo successivo, è stato quello di capire quali tra le litologie sialica fosse correlata con l'incidenza della malattia. Tra le varie litologie in Sardegna con tale caratteristica, le rocce granitoidi risultano essere particolarmente diffuse. La medesima metodica applicata in precedenza è stata utilizzata per calcolare la superficie occupata da rocce granitoidi in ciascuna delle 109 HA. È stata quindi eseguita una nuova *selezione per attributi*, mediante la quale sono stati selezionati i soli *layer* relativi alla litologia in esame. In ambiente CAD è stata poi calcolata l'area dei poligoni soddisfacenti la selezione per ogni HA. Successivamente a tale operazione, le analisi statistiche sono state applicate al fine di valutare la correlazione tra l'incidenza del T1D e la superficie occupata dalle rocce granitoidi nelle 109 HA, nelle 36 HA costiere, nelle 73 HA non costiere, nelle 36 HA costiere più le 6 HA del Campidano (42 HA) e nelle 73 HA non costiere meno le 6 HA del Campidano (67 HA). In Tabella 35 sono riportati i risultati dell'analisi correlazionale bivariata e del Test F di significatività.

Tabella 35: Coefficienti di correlazione e Pvalue tra l'incidenza di T1D e la superficie occupata da rocce granitoidi nelle 109 HA e nelle HA costiere e non costiere.

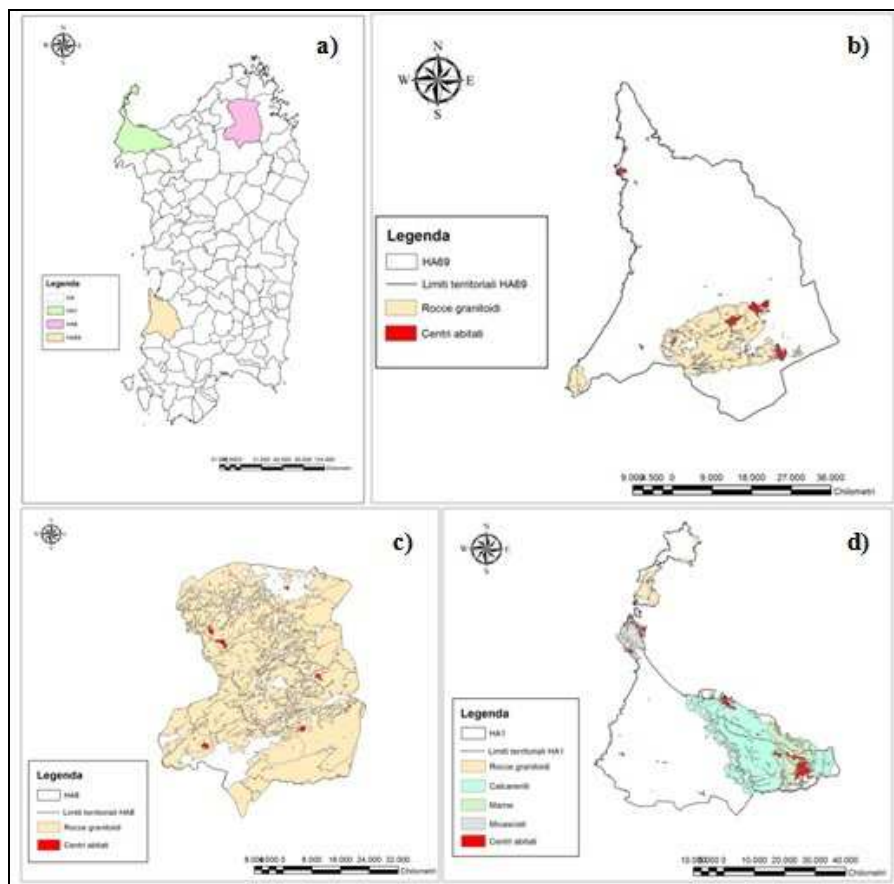
Variabile	r	Pvalue
		test a due code
Superficie occupata da rocce granitoidi nelle 109 HA	0,4901	$7,50 * 10^{-7}$
Superficie occupata da rocce granitoidi nelle HA costiere	0,2900	n.s.
Superficie occupata da rocce granitoidi nelle HA non costiere	0,5291	$1,49 * 10^{-6}$
Superficie occupata da rocce granitoidi nelle HA costiere più le HA del Campidano	0,1641	n.s.
Superficie occupata da rocce granitoidi nelle HA non costiere meno le HA del Campidano	0,4322	$2,32 * 10^{-4}$

Si può notare quindi come vi sia una correlazione positiva e statisticamente significativa tra l'incidenza del T1D e la presenza di rocce granitoidi nelle 109 HA e nelle HA non costiere. La correlazione invece tra la stessa incidenza e le formazioni granitoidi nelle HA costiere non risulta essere significativa dal punto di vista statistico dato il ridotto numero delle HA costiere. Tali risultati suggeriscono un ruolo predisponente di uno o più elementi costituenti tali tipologie di rocce nell'insorgenza e/o sviluppo del T1D. In particolare, tra i minerali presenti nelle rocce granitoidi vi sono i feldspati sodici (albite). Studi recenti hanno evidenziato una correlazione positiva tra Na e Ba e l'incidenza di T1D in campioni di suolo e di sedimenti fluviali (Valera et al., 2014). Sulla base dei risultati da loro riscontrati, gli autori affermano che ambienti caratterizzati da litologie ricche in Si (rocce acide) o ambienti soggetti a contaminazione in tali elementi (aree costiere a forte

evaporazione, come lagune) possono essere considerati ambienti favorevoli e quindi predisponenti all'insorgenza della patologia.

Al fine di approfondire maggiormente lo studio, per tutte le HA aventi una superficie occupata da rocce granitoidi è stata valutata la posizione dei centri abitati rispetto alla localizzazione delle stesse rocce. Per eseguire una valutazione di questo tipo, gli strati informativi esaminati sono stati quelli relativi alle informazioni geologiche e litologiche acquisite dal Geoportale della Regione Sardegna e precedentemente trattate (Capitolo 4.2), e le informazioni relativi all'uso del suolo, sempre reperite dal Geoportale della Regione. A partire dagli strati informativi di cui sopra, per ciascuna delle HA considerate, sono state eseguite delle *selezioni per attributi* in GIS, con l'obiettivo di selezionare i soli *layer* relativi alle litologie appartenenti alle rocce granitoidi e quelli relativi al tessuto residenziale. Da tale analisi, è emerso come per la maggior parte delle HA aventi i più elevati valori di incidenza di T1D, i centri abitati, tutti o in parte, presenti nelle HA sono localizzati in corrispondenza o comunque in prossimità delle formazioni granitoidi. A titolo di esempio, in Figura 30 sono rappresentati i casi delle HA 69 (Figura 30b) e 8 (Figura 30c), per i quali sono stati riscontrati i più alti valori di incidenza e i cui centri urbani principali sono localizzati in corrispondenza di tali litologie. In Figura 30d è mostrato invece il caso della HA1 la quale presenta il terzo valore di incidenza più elevato in Sardegna ma, al suo interno, a differenza degli altri due casi, i centri abitati non siano localizzati in corrispondenza delle rocce granitoidi.

Figura 30: a) HA per le quali si riporta a titolo di esempio l'elaborazione svolta; b) localizzazione dei centri abitati rispetto alle rocce granitoidi per la HA69; c) localizzazione dei centri abitati rispetto alle rocce granitoidi per la HA8; d) localizzazione dei centri abitati rispetto alle tipologie di rocce presenti per la HA1.



In seguito alle valutazioni di cui sopra, è possibile affermare come vi sia una correlazione positiva e significativa tra la presenza di rocce siliache, ed in particolare di rocce granitoidi, sia considerando la totalità delle HA sia considerando quelle che non presentano tratti di costa. Ciò potrebbe quindi indicare che tra i vari fattori scatenanti la patologia, la cui eziologia è multifattoriale, potrebbero esserci gli elementi costituenti tali tipologia di rocce. Inoltre, un fattore da tenere in considerazione è anche l'ubicazione dei centri abitati rispetto alle rocce granitoidi la quale è strettamente legata alla possibilità di interazione tra l'uomo e i componenti mineralogici delle rocce in questione.

Correlazione tra la superficie territoriale interessata da incendi e l'incidenza di T1D

La Sardegna risulta essere ogni anno una tra le regioni italiane con il più elevato numero di superficie territoriale interessata da incendi. In seguito a tali avvenimenti, nelle aree colpite possono accumularsi una serie di composti e/o sostanze tossiche per l'organismo che hanno la capacità di persistere a lungo nell'ambiente. Tra questi composti e sostanze, le tossine appartenenti alla famiglia delle PCDDs e dei PCBs le sostanze costituenti il cosiddetto particolato sospeso (PM_{2,5} e PM₁₀), sono stati associati rispettivamente all'insorgenza di DM in generale (Longnecker et al., 2001; Everett et al., 2006; Codru et al., 2007), e di T1D (Pearson et al., 2010). Sulla base dei risultati presenti in letteratura, si è ritenuto quindi opportuno valutare il grado di correlazione tra l'incidenza di T1D e le aree colpite da incendio.

Le informazioni relative a queste ultime, come già descritto in precedenza sono state reperite dal Geoportale della Regione Sardegna e, in particolare, fanno riferimento a tutti gli incendi di estensione superiore a 1000 m² registrati in Sardegna tra il 2005 e il 2014. Dato che l'incidenza del T1D è riferita all'intervallo temporale 1989-2009, si è deciso di valutare la correlazione tra incidenza e aree incendiate tra il 2005 e il 2009.

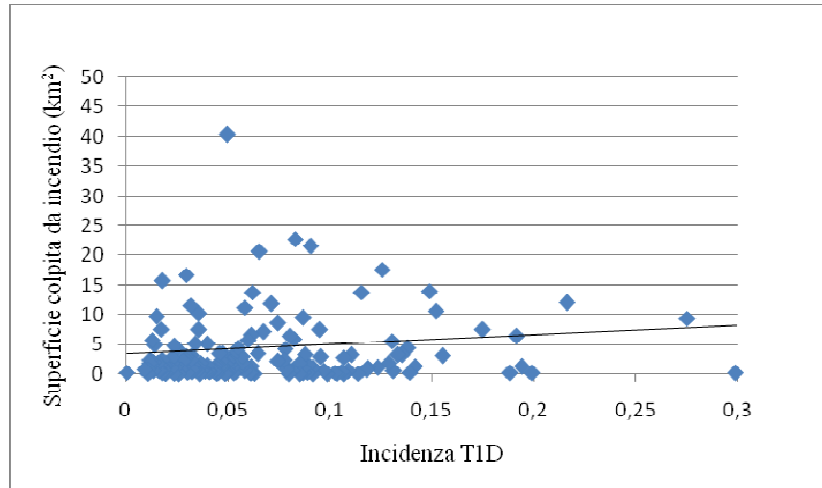
In primo luogo, il modello correlazionale è stato applicato considerando come unità geografica la HA. Sono state calcolate quindi l'incidenza della patologia, in riferimento alla popolazione di età compresa tra i 0 e i 14 anni nell'intervallo di tempo 2005-2009 per ogni singolo comune nonché la superficie comunale colpita da incendio nello stesso intervallo di tempo (allegato 2). Sulla base dei dati comunali, l'incidenza e la superficie incendiata sono state calcolate per ognuna delle 109 HA. Dall'analisi di correlazione bivariata tra l'incidenza del T1D nell'intervallo 2005-2009 e la superficie interessata da incendio nelle 109 HA nel medesimo intervallo si evince come vi sia una correlazione positiva ($r = 0,276$) e statisticamente significativa ($P\text{value} = 3,63 \cdot 10^{-3}$). Nel periodo di tempo in esame però, in numerosi Comuni non si sono riscontrati incendi di conseguenza, considerare questi Comuni all'interno delle HA potrebbero rappresentare un fattore confondente. Se per esempio la i -esima HA_i è costituita dai territori comunali dei Comuni i_1, i_2, i_3 e per i Comuni i_2 e i_3 non si sono verificati incendi nell'intervallo considerato, assumere la superficie interessata a incendio del Comune i_1 come relativa alla HA_i rappresenterebbe un potenziale *confondente*. Tale considerazione è resa ancor più plausibile nel momento in cui si vuol valutare la correlazione tra la superficie interessata a incendio per la HA_i , nella quale ha un peso la sola superficie riscontrata per il Comune i_1 , e l'incidenza di T1D per la stessa area HA_i , per la quale però hanno un peso i tre valori di incidenza calcolati per tutti e tre i Comuni i_1, i_2, i_3 .

Inoltre, le 109 aree omogenee dal punto di vista litologico sono state individuate in relazione al background litologico e il loro utilizzo in riferimento alle aree incendiate non risulta essere idoneo.

In seguito a tale considerazione, la valutazione della correlazione tra le aree colpite da incendio e l'incidenza del T1D è stata effettuata considerando come unità geografica il Comune.

Anche in questo caso sono state eseguite le analisi statistiche di correlazione bivariata, regressione lineare (Grafico 20) e di significatività, dalle quali risulta una blanda correlazione positiva e statisticamente significativa ($r = 0,156$; $P\text{value} = 2,82 \cdot 10^{-3}$).

Grafico 20: Analisi di regressione lineare tra la superficie colpita da incendio e l'incidenza del T1D in Sardegna a livello comunale



I composti e/o le sostanze nocive accumulate nelle aree incendiate risultano essere soggetti agli agenti atmosferici quali pioggia e vento con conseguente dispersione. In relazione a quest'ultimo, la Sardegna risulta essere una regione particolarmente ventosa per la quale il maestrale (provenienza da nord-ovest,) è il vento dominante (<http://www.sar.sardegna.it/pubblicazioni/notetecniche/nota2/pag004.asp>). In base a questa evidenza, i Comuni aventi almeno 1000 m² di superficie territoriale colpita da incendio tra il 2005 e il 2008, sono stati classificati in due gruppi, a seconda della localizzazione delle aree incendiate rispetto al nucleo urbano principale.

Da una parte sono stati considerati i Comuni per i quali la maggior parte di superficie incendiata è localizzata a nord del centro urbano principale, e dall'altra parte sono stati considerati i Comuni per i quali la maggior parte delle aree incendiate è localizzata a sud del centro abitato principale. Come nel caso precedente, la distribuzione spaziale del tessuto residenziale è stata valutata mediante lo strato informativo relativo all'uso del suolo reperito dal Geoportale regionale. Sui 377 Comuni sardi 362 di essi presentano almeno 1000 m² di superficie territoriale incendiata nel periodo di tempo in esame e, per 173 di essi, la maggior parte delle aree incendiate sono situate a nord del centro abitato principale. D'altra parte, per 174 Comuni la maggior parte delle aree incendiate sono situate a sud del centro abitato principale mentre, per i restanti 15 Comuni non è stato possibile determinare se la maggior parte degli incendi si sia sviluppata in aree a nord o a sud del centro abitato.

Ipotizzando che il vento sia un fattore di influenza di rilievo nel trasporto di tali sostanze verso i centri abitati ci si aspetterebbe una correlazione positiva e statisticamente significativa tra le aree incendiate nei Comuni nei quali gli incendi hanno colpito in prevalenza aree a nord del centro abitato, rispetto alle aree incendiate nei Comuni nei quali gli incendi hanno interessato aree a sud del tessuto residenziale e per le quali si attenderebbe una correlazione negativa. In Tabella 36 sono riportati i coefficienti di correlazione e i rispettivi valori di Pvalue risultano dalle analisi statistiche di cui sopra.

Tabella 36: Coefficienti di correlazione e valori di significatività statistica tra l'incidenza di T1D e le aree incendiate nei Comuni aventi la maggior parte delle superfici incendiate a nord e a sud del centro urbano principale

Variabile	r	Pvalue
		test a due code
Superficie interessata da incendio nei 173 Comuni aventi aree incendiate prevalentemente a nord del centro abitato	0,125	n.s.
Superficie interessata da incendio nei 174 Comuni aventi aree incendiate prevalentemente a sud del centro abitato	0,219	$3,69 * 10^{-3}$

Dalle analisi svolte non emergono i risultati attesi e di fatto non sembra esserci una differenza tra i due gruppi di Comuni. Ciò, suggerisce che il vento non è l'unico fattore ambientale coinvolto ma potrebbero esserci altri fattori influenti come ad esempio l'orografia, estremamente varia in Sardegna, che potrebbe esser importante nel deviare la direzione dei venti. A tale proposito, è già in corso di svolgimento l'accorpamento del territorio regionale in aree omogenee dal punto di vista orografico in base ai bacini idrografici.

5.4 Correlazione tra i fattori ambientali e lo Standard Morbidity Ratio della MS in 25 Comuni della Sardegna sud-occidentale.

Nel seguente paragrafo vengono presentati i risultati frutto dell'applicazione del metodo correlazionale tra alcuni fattori geoambientali e la frequenza della MS in 25 Comuni situati nella parte sud-occidentale della Regione. In particolare, le variabili geoambientali considerate sono state i valori medi di concentrazione di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn nei campioni di tipo stream sediments per ciascun Comune, in un primo momento, e la percentuale di territorio comunale esposto a sud, in un secondo momento.

D'altra parte, come dati di frequenza della patologia sono stati assunti i valori di SMR pubblicati da Cocco et al. (2011).

Correlazione tra la concentrazione media di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn e il valore di SMR della MS

Le analisi di correlazione bivariata, regressione lineare e di significatività statistica sono state applicate considerando sia la totalità della popolazione, sia le popolazioni maschile e femminile distintamente (Sanna et al., 2015). Nelle tabelle di seguito, sono rappresentate le matrici di correlazione tra i dati geochimici e lo SMR nella popolazione totale (Tabella 37), tra i dati geochimici e lo SMR nella popolazione femminile (Tabella 38) ed infine tra i valori di concentrazione media degli elementi e lo SMR considerando la sola popolazione maschile (Tabella 39).

Tabella 37: Matrice di correlazione tra i valori di SMR della MS per la popolazione totale (Cocco et al., 2011) e le concentrazioni medie di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn

	Co	Cr	Cu	Ni	Pb	Zn	SMR_tot
Co	1						
Cr	0,428	1					
Cu	0,399	0,528	1				
Ni	0,513	0,908	0,663	1			
Pb	-0,054	0,058	0,430	0,108	1		
Zn	-0,035	0,066	0,411	0,122	0,980	1	
SMR_tot	0,145	0,130	0,197	0,153	-0,311	-0,348	1

Dai risultati in Tabella 37, si riscontra una correlazione positiva tra i valori di SMR e le concentrazioni di Co, Cr, Cu e Ni, mentre risulta una correlazione negativa tra le concentrazioni di Pb e Zn e la frequenza della malattia. A causa però della scarsa copertura spaziale dei dati clinici (solo 25 Comuni in esame), tali correlazioni non sono statisticamente significative.

Tabella 38: Matrice di correlazione tra i valori di SMR della MS per la popolazione femminile (Cocco et al., 2011) e le concentrazioni medie di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn

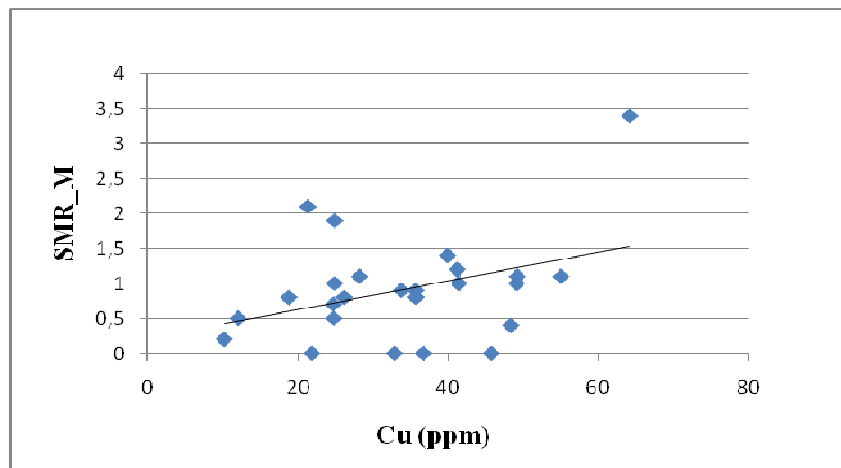
	Co	Cr	Cu	Ni	Pb	Zn	SMR_F
Co	1						
Cr	0,428	1					
Cu	0,399	0,528	1				
Ni	0,513	0,908	0,663	1			
Pb	-0,054	0,058	0,430	0,108	1		
Zn	-0,035	0,066	0,411	0,122	0,980	1	
SMR_F	0,214	0,109	0,198	0,136	-0,122	-0,123	1

Tale considerazione risulta essere la stessa anche per i risultati indicati in Tabella 38 e riferiti alla popolazione femminile mentre, per ciò che concerne la popolazione maschile (Tabella 39), una correlazione positiva e statisticamente significativa, è stata riscontrata tra la frequenza della patologia in termini di SMR e la concentrazione di Cu ($r = 0,46$; $P\text{value} = 2,08 \cdot 10^{-2}$). Il diagramma di dispersione emerso dall'analisi di regressione lineare tra la frequenza di MS (SMR) e i valori di concentrazione di Cu è rappresentato nel Grafico 21.

Tabella 39: Matrice di correlazione tra i valori di SMR della MS per la popolazione maschile (Cocco et al., 2011) e le concentrazioni medie (ppm) di Co, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn

	Co	Cr	Cu	Ni	Pb	Zn	SMR_M
Co	1						
Cr	0,428	1					
Cu	0,399	0,528	1				
Ni	0,513	0,908	0,663	1			
Pb	-0,054	0,058	0,430	0,108	1		
Zn	-0,035	0,066	0,411	0,122	0,980	1	
SMR_M	0,139	0,170	0,460	0,203	0,023	0,020	1

Grafico 21: dall'analisi di regressione lineare tra la frequenza di MS (SMR) e i valori di concentrazione di Cu



Questo risultato, seppure preliminare, è reso ancora più valido dai coefficienti di correlazione relativi all'associazione degli elementi (Tabella 40).

Tabella 40: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra i valori gli elementi generalmente associati

Associazione elementi	r	Pvalue
		test a due code
Pb - Zn	0,980	$1,50 * 10^{-17}$
Cr - Ni	0,908	$3,58 * 10^{-10}$
Cu - Ni	0,663	$3,07 * 10^{-4}$
Cr - Cu	0,528	$6,70 * 10^{-3}$

I dati di concentrazione sono stati inoltre georeferenziati ed elaborati mediante GIS. L'elaborazione ha permesso di determinare le mappe di distribuzione spaziale degli elementi (Sanna et al., 2015).

La possibile associazione tra Cu e MS è attualmente oggetto di studio dalla comunità scientifica a livello mondiale. Secondo quanto emerso dallo studio condotto da Johnson et al. (2000), il Cu è da considerarsi un fattore di rischio per l'insorgenza della malattia. Secondo gli autori infatti, elevate concentrazioni di Cu comportano delle problematiche in relazione all'assorbimento dello Zn il quale è coinvolto (sintesi proteica) nel processo di mielinizzazione e rappresenta per gli autori un fattore protettivo. Gli stessi autori, affermano come tale elemento, nell'ambito di una patologia multifattoriale, rappresenti uno dei fattori potenzialmente causa dell'insorgenza.

Inoltre, Johnson et al., evidenziano che il Cu inibisce l'azione dell'enzima deputato alla sintesi dell'acido urico e ciò spiegherebbe i bassi livelli di acido urico nel fluido cerebrospinale dei pazienti di MS. Valori deficitari di Cu nel fluido cerebrospinale di 15 pazienti di MS rispetto ad un gruppo controllo di 28 soggetti sani (Kapaki et al., 1989) mentre elevati tenori di Cu sempre nel fluido cerebrospinale sono stati riscontrati per 18 pazienti di MS rispetto a un gruppo controllo di 18 individui (Melo et al., 2003). In entrambi i casi però, l'attendibilità del risultato è inficiata dall'esiguo numero dei campioni oggetto di analisi. Valori deficitari di Cu nel sangue di 50 pazienti di MS sono invece risultati dalle analisi condotte da Palm et al., 1982. Più recentemente, elevati tenori di Cu sono stati riscontrati nel sangue di 60 pazienti di MS iraniani rispetto a un gruppo controllo (Ghazavi et al., 2012).

Correlazione tra la percentuale di territorio comunale esposto a sud e il valore di SMR della MS

Con l'obiettivo di valutare il ruolo protettivo dell'esposizione alla radiazione solare diretta e quindi della vitamina D, della popolazione residente nell'area di studio nei confronti della patologia, anche per la MS sono state condotte le analisi di correlazione bivariata, di regressione semplice e significatività statistica tra la frequenza della malattia e la percentuale di territorio comunale esposta a sud.

In Tabella 41 sono indicati i valori di SMR e la percentuale di territorio esposta a sud per ciascuno dei 25 Comuni dell'area di studio.

Tabella 41: SMR in riferimento alla popolazione totale, maschile e femminile per i 25 Comuni della Sardegna sud-occidentale e rispettiva percentuale di territorio esposto a sud.

Comune	SMR_tot	SMR_M	SMR_F	% territorio esposto a sud
Buggerru	NC	NC	NC	41,21
Calasetta	0.5	0.5	0.5	21,74
Carbonia	1.0	0.8	1.1	62,93
Carloforte	0.2	0.2	0.2	45,17
Domusnovas	2.0	3.4	1.4	70,12
Fluminimaggiore	0.6	1.0	0.5	51,87
Giba	1.6	2.1	1.3	49,38
Gonnesa	0.8	1.1	0.7	57,44
Iglesias	1.2	1.1	1.2	63,21
Masainas	1.0	1.0	1.0	67,88
Musei	0.3	NC	0.5	96,62
Narcao	0.7	0.9	0.6	77,09
Nuxis	0.9	0.9	0.9	33,23
Perdaxius	1.0	1.0	1.0	68,62
Piscinas	2.4	1.9	2.5	29,52
Portoscuso	1.1	1.1	1.2	75,74
Sant'Anna Arresi	0.2	0.5	0.0	81,56
Sant'Antioco	0.7	0.8	0.6	51,10
San Giovanni Suergiu	0.8	0.7	0.8	64,66
Santadi	1.2	1.2	1.2	45,45
Siliqua	1.5	1.4	1.6	45,61
Teulada	1.0	0.4	1.4	57,32
Tratalias	0.9	NC	1.3	80,53
Villamassargia	1.0	0.8	1.1	26,10
Villaperuccio	1.3	NC	1.9	70,50

Come atteso, in seguito all'analisi di correlazione è emersa una correlazione negativa tra i valori di SMR e l'esposizione a sud del territorio comunale per quanto riguarda la popolazione complessiva e quelle relative ai due sessi distinti. Dato però il ristretto numero dei Comuni considerati, tali correlazioni non risultano essere statisticamente significative (Tabella 42).

Tabella 42: Coefficienti di correlazione e significatività statistica tra la percentuale territoriale esposta a sud e i valori di SMR per i 25 Comuni dell'area di studio.

SMR	r	Pvalue
		test a due code
SMR_tot	- 0,1566	n.s.
SMR_M	- 0,1388	n.s.
SMR_F	- 0,1129	n.s.

5.5 Correlazione tra i fattori ambientali e la prevalenza di ASDs nella Sardegna meridionale

Per quanto riguarda la correlazione tra la frequenza di ADSs e i fattori ambientali, nel presente paragrafo vengono presentati i risultati riferiti alle analisi statistiche tra la prevalenza di ASDs al 31/12/2011 (Valera et al., 2013) riferita ai dati clinici di 763 pazienti di ASDs (611 maschi e 152 femmine). Tra i vari fattori geoambientali, le analisi statistiche sono state implementate considerando come variabile geoambientale la concentrazione media di 16 elementi (As, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Se, Sn, Th, Tl, U, V, Zn) nei campioni stream sediments per ciascuno dei Comuni appartenenti all'area di studio.

Correlazione tra il valore medio di concentrazione di 16 elementi e la prevalenza di ASDs

In Tabella43 sono riportati i coefficienti di correlazione tra la prevelanza di ASDs e la concentrazione dei 16 elementi considerati in riferimento alla popolazione complessiva.

Tabella 43: Matrice di correlazione tra la prevalenza di ASDs al 31/12/2011 normalizzata per la dimensione territoriale e il valore medio di concentrazione di 16 elementi negli 86 Comuni della Sardegna meridionale.

	ASDs	As	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Mn	Ni	Pb	Se	Sn	Th	Tl	U	V	Zn
ASDs	1																
As	0,176	1															
Be	0,049	0,63	1														
Cd	0,412	0,60	0,30	1													
Co	0,193	0,46	0,26	0,23	1												
Cr	0,262	0,45	0,36	0,28	0,84	1											
Cu	0,144	0,62	0,34	0,32	0,78	0,77	1										
Mn	0,144	0,21	0,04	0,20	0,74	0,51	0,52	1									
Ni	0,193	0,62	0,44	0,29	0,84	0,84	0,89	0,42	1								
Pb	0,477	0,46	0,25	0,76	0,54	0,65	0,54	0,51	0,53	1							
Se	-0,136	0,26	0,49	-0,12	-0,20	-0,29	-0,03	-0,34	-0,09	-0,42	1						
Sn	0,032	0,07	0,44	0,17	-0,30	-0,05	-0,26	-0,37	-0,11	0,07	0,09	1					
Th	0,036	-0,17	0,07	0,08	-0,35	-0,20	-0,33	0,03	-0,31	0,05	-0,09	0,48	1				
Tl	-0,017	0,45	0,63	-0,03	0,15	0,11	0,23	-0,05	0,27	-0,16	0,62	0,20	-0,16	1			
U	0,067	0,07	-0,09	0,04	0,03	-0,01	-0,05	0,08	-0,04	0,03	-0,10	0,02	-0,01	-0,08	1		
V	-0,103	-0,12	-0,13	0,00	0,11	-0,15	-0,06	0,59	-0,16	0,02	-0,21	-0,04	0,29	-0,18	-0,02	1	
Zn	0,378	0,58	0,26	0,76	0,58	0,64	0,69	0,55	0,59	0,87	-0,28	-0,15	-0,10	-0,04	0,01	-0,01	1

Dall'analisi correlazione bivariata emerge come vi sia una marcata correlazione positiva tra la frequenza della malattia e la concentrazione di Cd ($r = 0,412$), Pb ($r = 0,477$) e Zn ($r = 0,378$) mentre una più blanda correlazione positiva è stata riscontrata tra la prevalenza di ASDs e la concentrazione di Cr ($r = 0,262$). I

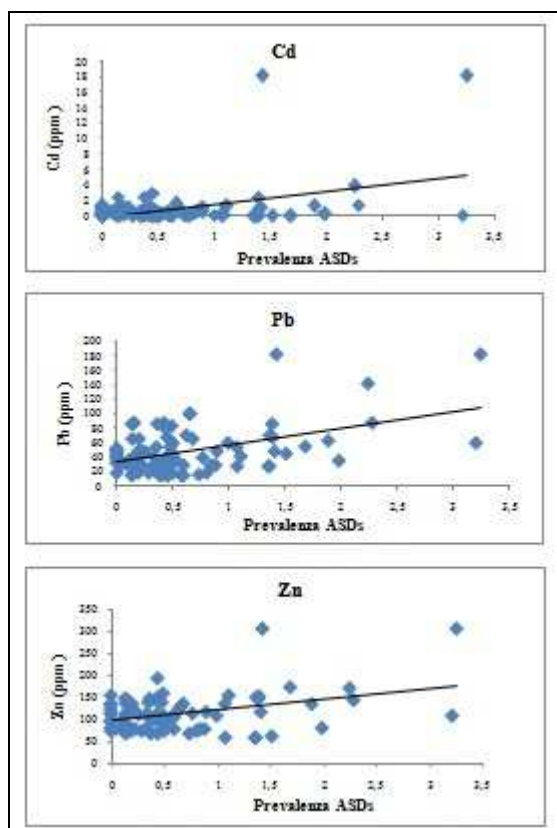
restanti coefficienti di correlazione mostrano un grado minore di correlazione positiva tra la patologia e le concentrazioni di As, Co, Cu, Mn, Ni. Tuttavia, solamente i coefficienti r riferiti a Cd, Cr, Pb e Zn risultano essere significativi dal punto di vista statistico ($Pvalue < 0.05$). In Tabella 44 sono riportati i coefficienti di correlazione ed i rispettivi valori di significatività statistica.

Tabella 44: Coefficienti di correlazione r e rispettivi Pvalue tra la prevalenza di ASDs e la concentrazione degli elementi

Elemento	r	Pvalue	
		test a due code	test a una coda
As	0,176	n.s.	n.s
Cd	0,412	$8,10 \cdot 10^{-5}$	$4,05 \cdot 10^{-5}$
Co	0,193	n.s	n.s
Cr	0,262	$1,48 \cdot 10^{-2}$	$7,41 \cdot 10^{-3}$
Cu	0,144	n.s	n.s
Mn	0,144	n.s	n.s
Ni	0,193	n.s	n.s
Pb	0,477	$3,43 \cdot 10^{-6}$	$1,72 \cdot 10^{-6}$
Zn	0,378	$3,33 \cdot 10^{-4}$	$1,66 \cdot 10^{-4}$

Nel Grafico 22 sono mostrati i diagrammi di dispersione per gli elementi (Cd, Pb e Zn) per i quali è stata riscontrata una marcata correlazione con la frequenza della patologia.

Grafico 22: Analisi di regressione lineare tra la prevalenza di ASDs e le concentrazioni di Cd, Pb e Zn



Dai risultati di cui sopra emerge come gli elementi per i quali è stata riscontrata una correlazione positiva e statisticamente significativa con la frequenza della malattia potrebbero considerarsi come fattori predisponenti nei confronti della malattia stessa..

Questi risultati però potrebbero rappresentare nel loro insieme un fattore confondente. Ciò che essi suggeriscono è un ruolo predisponente di questi tre elementi nei confronti della patologia ma, essendo tre elementi fortemente associati tra loro nei giacimenti minerari piombo-zinciferi del Sulcis-Iglesiente e del Sarrabus-Gerrei (Tabella 45), è possibile che solo uno o due di essi possa o possano rappresentare effettivamente un fattore di rischio. È inoltre possibile, che tali risultati indichino la potenziale correlazione tra la prevalenza della patologia e uno o più elementi non considerati nel progetto ma associati a Pb, Cd, Zn come ad esempio il Hg.

Tabella 45: Coefficienti di correlazione e rispettivi Pvalue tra i valori gli elementi generalmente associati

Associazione elementi	r	Pvalue
		<i>test a due code</i>
Pb - Zn	0,87	$5.04*10^{-27}$
Cr - Co	0,84	$2.26*10^{-24}$
Cu - Co	0,78	$4.38*10^{-19}$
Zn - Cu	0,69	$3.08*10^{-13}$
Zn - Co	0,58	$3.65*10^{-9}$
Cu - Mn	0,52	$3.60*10^{-7}$

In maniera analoga, le analisi statistiche sono state eseguite anche prendendo in esame la prevalenza della patologia nelle due popolazioni maschili e femminile in maniera distinta. In Tabella 46 sono indicati i coefficienti di correlazione tra la prevalenza di ASDs relativa alle popolazioni maschili e femminili e la concentrazione degli elementi.

Tabella 46: Coefficienti di correlazione tra la concentrazione di 16 elementi e la prevalenza di ASDs per i due sessi.

	ASDs_M		ASDs_F
<i>ASDs_M</i>	1	<i>ASDs_F</i>	1
As	0,142	As	0,134
Be	0,025	Be	0,061
Cd	0,413	Cd	0,159
Co	0,169	Co	0,126
Cr	0,255	Cr	0,100
Cu	0,138	Cu	0,025
Mn	0,119	Mn	0,108
Ni	0,190	Ni	0,043
Pb	0,470	Pb	0,214
Se	-0,157	Se	0,003
Sn	0,035	Sn	0,019
Th	0,034	Th	0,042
Tl	-0,058	Tl	0,092
U	0,078	U	0,021
V	-0,124	V	-0,001
Zn	0,383	Zn	0,106

Il potenziale ruolo predisponente di Cd, Pb e Zn nell'insorgenza e/o nello sviluppo dei ASDs è stato riscontrato anche quanto riguarda i due sessi considerati singolarmente. Elemento di principale importanza che emerge dall'analisi svolta è il rischio maggiore che questi elementi rappresentano per i maschi rispetto alle femmine. Per tutti e tre gli elementi i coefficienti di correlazione risultano essere maggiori per la popolazione maschile.

Inoltre, in seguito al Test F di significatività, solo il Pb risulta essere correlato significativamente con la prevalenza di ASDs in entrambe le popolazioni. Per quanto riguarda gli altri due elementi, i coefficienti di correlazione tra Cd, Zn e la prevalenza nel sesso femminile non sono statisticamente significativi.

In Tabella 48 sono riepilogati i risultati ottenuti dalle analisi statistiche di cui sopra in relazione alla prevalenza di ASDs nella popolazione complessiva, nella sola popolazione maschile e in quella femminile.

Tabella 48: Coefficienti di correlazione e relativi Pvalue tra la prevalenza di ASDs e le concentrazioni di Cd, Pb e Zn.

	Cd			Pb			Zn		
	<i>r</i>	<i>Pvalue</i>		<i>r</i>	<i>Pvalue</i>		<i>r</i>	<i>Pvalue</i>	
		two-tailed	one-tailed		two-tailed	one-tailed		two-tailed	one-tailed
ASDs_tot	0,412	$8,10 \cdot 10^{-5}$	$4,05 \cdot 10^{-5}$	0,477	$3,43 \cdot 10^{-6}$	$1,72 \cdot 10^{-6}$	0,378	$3,33 \cdot 10^{-6}$	$1,66 \cdot 10^{-6}$
ASDs_M	0,413	$7,75 \cdot 10^{-5}$	$3,88 \cdot 10^{-5}$	0,470	$4,48 \cdot 10^{-6}$	$2,49 \cdot 10^{-6}$	0,383	$2,73 \cdot 10^{-6}$	$1,36 \cdot 10^{-6}$
ASDs_F	0,159	n.s	n.s	0,214	$4,79 \cdot 10^{-2}$	$2,39 \cdot 10^{-2}$	0,106	n.s	n.s

Dall'analisi bibliografica condotta, in letteratura risultano essere numerosi gli studi pubblicati relativi al potenziale ruolo, sia protettivo sia predisponente di alcuni elementi chimici nell'insorgenza e/o sviluppo di ASDs. A differenza di quanto visto per T1D e MS, per quanto riguarda l'ASDs non vi è in letteratura una uniformità in relazione a quale delle varie matrici biologiche analizzate risulti essere la più affidabile e attendibile nella valutazione del livello di certi elementi nei pazienti di ASDs. Nell'ambito delle patologie autoimmuni, valutazioni di questo genere vengono solitamente condotte analizzando il tenore degli elementi nel sangue dei pazienti mentre, nel campo dei ASDs, la presenza di elementi potenzialmente legati allo sviluppo dei disturbi viene eseguita trattando varie matrici biologiche quali sangue, urine, capelli e unghie. Da ciò, deriva spesso un'incongruenza nei risultati.

Il Pb viene comunemente considerato come un elemento capace di causare effetti nocivi dal punto di vista neurologico (U.S. Department Of Health And Human Services, 2007). Nel 1998, Kumar et al., hanno riscontrato elevati valori nel sangue di 42 soggetti affetti da paralisi cerebrale infantile (disturbo persistente dello sviluppo) rispetto a un gruppo di controllo di 28 individui. Elevati tenori di Pb sono stati associati ad una diminuzione del quoziente intellettivo (Hawk et al., 1986; Fulton et al., 1987; Winneke et al., 1990). Più recentemente, alte concentrazioni di Pb sono state riscontrate in campioni di urine e unghie di 45 pazienti con differenti gradi di gravità di ASDs rispetto ad un gruppo di controllo costituito da 50 soggetti sani. Dallo studio in questione, condotto da Lakshmi Priya et al. (2011), emerge come i più elevati tenori in Pb siano stati rilevati tra i pazienti con il grado più basso di severità. D'altra parte, da un altro studio basato su campioni di capelli (Blaurock-Busch et al., 2012) si evince che un incremento nel tenore di Pb può comportare deficit dal punto di vista cognitivo e verbale che risultano essere tanto più marcati più è elevato il grado di gravità della patologia. Gli stessi autori invece affermano che i valori elevati di Pb possono essere spiegati da una deficienza in Fe, la quale aumenta la capacità di assorbimento del Pb, e che vi è una correlazione negativa tra lo Zn e le problematiche relative alla comunicazione verbale. Lo Zn potrebbe rappresentare un fattore antagonista rispetto ai deficit cognitivi e dello sviluppo in discordanza con quanto

suggerito dai risultati del presente progetto di ricerca. Lo Zn è infatti un neurotrasmettitore fondamentale nella comunicazione (signaling) tra le cellule. Dallo studio condotto da Fakuda et al. (2011), la privazione della proteina ZnT3 ha provocato deficit dell'apprendimento e della memoria nel modello animale considerato. Il ruolo protettivo dello Zn è supportato anche dallo studio condotto da Tabatadze et al. (2015) che sostengono inoltre il ruolo predisponente di Cd e Pb nei confronti dei disturbi dello spettro autistico.

Il coinvolgimento quindi di Cd, Pb e Zn nello sviluppo di ASDs risulta essere contraddittorio e, motivo principale di ciò, potrebbe essere rappresentato sia dalle differenti matrici biologiche utilizzate sia dal basso numero di soggetti partecipanti nei vari studi di cui sopra. Una possibile spiegazione di tale discordanza tra il ruolo protettivo dello Zn, riscontrato in vari lavori di letteratura, e il suo ruolo potenzialmente predisponente emerso dal presente lavoro di ricerca, può essere ricercato nella forte associazione tra lo Zn stesso e elementi come Pb e Cd. Di conseguenza, è possibile che la correlazione positiva e statisticamente significativa tra la prevalenza della malattia e la concentrazione di Zn non sia dovuta al coinvolgimento dell'elemento nella patologia ma alla forte associazione con Pb e Cd nell'area in esame.

Bibliografia

- Adewumi MT, Njoku CH, Abubakar MK, Shetu RA, Bilbis LS. *Serum chromium, copper, and manganese levels of diabetic subjects in Katsina, Nigeria*. Asian Journal of Biochemistry 2007, 2 (4): 284 – 288.
- Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. *Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose insulin variables in individuals with type II diabetic patients*. Diabetes 1997, 46: 1786–1791.
- Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M. *More than 20 years of registration of type I diabetes in Sardinian children: Temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth*. Diabetes 2013, 62 (10): 3542 - 3546.
- Center for Disease Control and Prevention. *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010*. Surveillance Summaries 2014, 63:1-21.
- Chora A, Fontoura P, Cunha A, Pais TF, Cardoso S, Ho PP. *Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress autoimmune neuroinflammation*. J Clin Invest 2007, 117:438–447. PMID: 17256058
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. *Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia*. Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (11): 1282 - 1289.
- Codru N, Schymura M, Negoita S, Rej R, Carpenter D. *Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult native Americans*. Environmental Health Perspectives 2007, 115 (10): 1442-1447.
- Everett C, Frithsen I, Diaz V, Koopman R, Simpson W, Mainous A. *Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey*. Environmental Research 2007, 103 (3): 413-418.
- Fakuda T, Satoru Y, Nishida K, Muramaki M, Hirano T. *Zinc homeostasis and signaling in health and diseases*. Journal of Biological Inorganic Chemistry 2011, 16:1123–1134.
- Flem B, Reimann C, Birke M, Banks D, Filzmoser P, Frengstad B. *Inorganic chemical quality of European tap-water: 2. Geographical distribution*. Appl Geochem 2015, 59:211–224.
- Forte G., Bocca B., Peruzzo A., Tolu F., Asara Y., Farace C., Oggiano R., Madeddu R. *Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics*. Biological Trace Element Research 2013: 156 (1-3): 79 - 90.
- Fulton M, Raab G, Thomson G, Laxen D, Hunter R, Hepburn W. *Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh*. Lancet 1987, 1221-6.
- Ghazavi A, Kianbakht S, Ghasami K, Mosayebi G. *High copper and low zinc serum levels in Iranian patients with multiple sclerosis: a case control study*. Clin Lab. 2012, 58(1-2):161-4.
- Green A, Gale EA, Patterson CC. *Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study*. Lancet 1992, 339:905–909. PMID: 1348306
- Green A, Patterson CC & EURODIAB TIGER Study Group. *Europe and diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998*. Diabetologia 2001, 44 Suppl 3:B3–8.
- Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. *Relation of lead and social factors to IQ of low SES children: a partial replication*. Am J Ment Defic 1986, 91: 178-83.
- Johnson S. *The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis*. Medical hypotheses 2000, 55 (3): 239 - 241.
- Kapaki E, Segditsa J, Papageorgiou C. *Zinc, copper and magnesium concentration in serum and CSF of patients with neurological disorders*. Acta Neurologica Scandinavica 1989, 79 (5): 373-378.
- Karagun BS, Temiz F, Ozer G, Yuksel B, Topaloglu AK, Mungan NO, Mazman M, Karagun GM. *Chromium levels in healthy and newly diagnosed type I diabetic children*. Pediatrics International 2012, 54 (6): 780 - 785.
- Kazi T, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. *Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients*. Biological Trace Element Research 2008, 122 (1): 1 - 18.
- Kelleher SL, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. *Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland*. Advances in Nutrition: An International Review Journal 2012, 2 (2): 101 - 111.
- Korc M. *Manganese action on pancreatic protein synthesis in normal and diabetic rats*. American Journal of Physiology 1983, 254: 628–634.
- Lee EC, Ha E, Singh S, Legesse L, Ahmad S, Karnaukhova E, Donaldson RP, Jeremic AM. *Copper(II)-human amylin complex protects pancreatic cells from amylin toxicity*. Physical chemistry chemical physics 2013, 15 (30): 12558-12571.

- Lin CC, Huang YL. *Chromium, zinc and magnesium status in type 1 diabetes*. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2015, 18 (6): 588–592.
- Longnecker M., Klebanoff M., Brock J., Zhou H. *Polychlorinated biphenyl serum levels in pregnant subjects with diabetes*. Diabetes Care 2001, 24 (6): 1099-1101.
- Maruthur N, Clark JM, Fu M, Linda K, Shuldiner A. *Effect of zinc supplementation on insulin secretion: interaction between zinc and SLC30A8 genotype in Old Order Amish*. Diabetologia 2015, 58(2):295-303.
- Melo T, Larsen C, White LR, Aasly J, Sjobakk TE, Flaten TP, Sonnewald U, Syversen T. *Manganese, copper, and zinc in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis*. Biological trace element research 2003, 93 (1-3): 1-8.
- Palm R, Hallmans G. *Zinc and copper in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982, 45:691-698 doi:10.1136/jnnp.45.8.691.
- Pearson J, Bachireddy C, Shyamprasad S, Goldfine A, Brownstein J. *Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S.* Diabetes Care 2010, 33 (10): 2196-2101.
- Reimann C, Birke M, and EGG Project Team. *Geochemistry of European Bottled Water*. Stuttgart:Borntraeger Science Publishers, 2010.
- Manisha D, Mamata K., Suraj T, Pradeep P. *Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM)*. Diabetes Research and Clinical Practice 1998, 1-2, Pages 119-128.
- Stene LC, Hongve D, Magnus P, Kjersti SR, Joner G. *Acidic Drinking Water and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes*. Diabetes Care 2002, 25:1534–1538.
- Samuelsson U, Oikarinen S, Hyoty H, Ludvigsson J. *Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children*. Pediatrics Diabetics 2011, 12: 156 - 164.
- Sanna A, Loreface L, Mazzella A, Frau J, Coghe G, Fenu G, Marrosu MG, Cocco E, Valera P. *Assessment of geochemical factors in multiple sclerosis distribution in the south-western Sardinia*. 6th International Conference on Medical Geology – MEDGEO '15: 26 July to 1 August, Aveiro (Portugal). 2015, Abstract book: 105, ISBN 978-972-789-449-9.
- Tabatadze T, Zhorzholiani L, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Ivanashvili T. *Hair heavy metal and essential trace element concentration in children with autism spectrum disorder*. Georgian Med News. 2015, (248):77-82.
- U.S. Department Of Health And Human Services, 2007. *Toxicological profile for lead*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine/Applied Toxicology. Federal registry.
- Valera P, Zavattari P, Albanese S, Cicchella D, Dinelli E, Lima A, De Vivo B. *A correlation study between multiple sclerosis and type 1 diabetes incidences and geochemical data in Europe*. Environmental geochemistry and health 2014, 36(1):79-98.
- Valera P, Zavattari P, Serra D, Sanna A, Dessi F, Fadda R, Doneddu G. *Putative role of geo-chemical environmental factors in the frequency of autism spectrum disorders: an ecological study*. 10th International Autism-Europe Congress, 26-28 September, Budapest (Hungary). 2013, Abstract book: 81-82.
- Valera P, Zavattari P, Sanna A, Pretti S, Marcello A, Mannu C, Targhetta C, Bruno G, Songini M. *Zinc and other metals deficiencies and risk of type 1 diabetes: an ecological study in the high risk Sardinia island*. PLoS ONE 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0141262.
- Zhao HX, Mold MD, Stenhouse E, Bird SC, Wright DE, Demaine G, Millward B. *Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England*. Diabetic Medicine 2001, 18 (9): 709-717.
- Zuffardi P. *Giacimentologia, prospezione mineraria, problemi geo-ambientali*. Pitagora Editrice, 2002.
- Winneke G, Brockhaus A, Ewers U. *Results from the European multicentre study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment*. Neurotoxicol Teratol 1990, 12: 553-559.

6. CONCLUSIONI

L'attività di ricerca condotta nell'ambito del Corso di Dottorato in Geoingegneria e Tecnologie Ambientali, ha permesso di definire e applicare una metodica preliminare al fine di valutare il grado di correlazione tra la frequenza di tre determinate patologie e vari fattori geoambientali in Sardegna.

Le variabili sulle quali si fonda la metodologia applicata possono essere raccolte in due grandi classi di informazioni: da un lato le informazioni di carattere geoambientale, dall'altro i parametri di frequenza di una malattia, i quali quantificano la presenza di una patologia sul territorio e si basano sui dati clinici dei pazienti e sui dati demografici della popolazione. A livello mondiale, in modo particolare negli ultimi decenni, risulta essere sempre più diffusa e fondata l'ipotesi per la quale un numero importante di patologie, tra le quali T1D, MS e ASDs, presentano una eziologia multifattoriale caratterizzata dall'azione congiunta di fattori genetici e ambientali. In un contesto regionale nel quale la frequenza di queste patologie è in continuo aumento, il background genetico della popolazione presenta caratteristiche ben differenti da quello delle popolazioni limitrofe e le molteplici peculiarità ambientali sono state oggetto di numerosi studi scientifici, la Sardegna rappresenta un'area di studio particolarmente adatta per condurre studi correlazionali di questo tipo.

Focalizzando l'attenzione sul contesto ambientale, al fine di differenziare i fattori ambientali comunemente oggetto di studio nel campo della ricerca epidemiologica, quelli considerati nella ricerca svolta, possono essere definiti geoambientali in quanto strettamente legati al territorio e alle sue peculiarità intrinseche. In tale contesto, le specificità ambientali del territorio sardo e la quantità di informazioni ambientali disponibili assumono un ruolo fondamentale. La Sardegna presenta una storia geologica complessa verso la quale, nel corso del tempo, è stata posta particolare attenzione da parte di compagnie minerarie e studiosi. L'attività mineraria ha infatti caratterizzato l'economia dell'Isola fin da tempi immemori e in particolare dall'inizio dell'era industriale, ovvero negli ultimi due secoli e congiuntamente ad essa, i numerosi studi eseguiti nel campo della prospezione mineraria consentono, al giorno d'oggi, di disporre di un elevato numero di informazioni geoambientali tra le quali quelle di carattere giacimentologico, geologico-strutturale e litologico, con conseguente sviluppo di database, sia analitici sia minero-petrografici. L'esistenza di banche dati liberamente disponibili contenenti una grande quantità di dati ambientali ha rappresentato un fattore importante nell'ambito dell'attività svolta. Come descritto nei precedenti capitoli, la metodologia applicata è costituita da varie fasi attraverso le quali le informazioni geoambientali sono state acquisite, trattate ed elaborate al fine di poter essere poi implementate nel modello stesso. Durante i tre anni di attività, per ciascuna di queste fasi, sono state incontrate alcune criticità che, opportunamente segnalate e migliorate, possono contribuire alla buona riuscita di progetti futuri. Esempio di ciò è rappresentato dalla fase di trattazione dei dati relativi alle serie storiche delle temperature, inutilizzabili in quanto disponibili in formato .pdf e quindi trattati per renderli idonei alle elaborazioni. Inoltre, l'aggiornamento degli stessi dati di temperatura, datati nel tempo, permetterebbe di valutare la loro eventuale correlazione con le altre variabili per le quali sono disponibili informazioni più attuali.

Delle criticità sono state riscontrate anche nell'utilizzo di una parte dei dati demografici contenuti nel portale GeoDemo dell'ISTAT e per i quali non è disponibile la funzione di download.

Nonostante sia stato necessario un cospicuo intervallo di tempo per rendere parte dei dati adatta alle elaborazioni, una considerazione conclusiva senz'altro positiva è relativa alla mole di dati geoambientali e demografici che, in seguito al lavoro svolto, risultano essere organizzati in maniera tale da poter essere utilizzati nell'immediato per elaborazioni di vario genere su scala comunale, intercomunale e regionale. In riferimento ai dati raccolti, trattati e ora disponibili, l'aggiornamento degli stessi rappresenta un'operazione

fondamentale per le elaborazioni future. Ciò è particolarmente importante, ad esempio, per quanto riguarda i dati demografici, al fine di poter calcolare i parametri di frequenza di una patologia considerando intervalli di tempo più ampi o valutare in modo più approfondito l'andamento temporale dei parametri stessi. La fase di aggiornamento è importante e necessaria anche per quanto concerne il database dei dati geoambientali e va di pari passo con l'aggiornamento bibliografico. Considerando che la Geologia Medica è una disciplina nata molto di recente e l'elevata rilevanza delle implicazioni sociali ed economiche delle patologie, l'attività scientifica in tale ambito è decisamente applicativa e vi è la possibilità che alle patologie oggetto di studio vengano associati fattori geoambientali non considerati fino a questo momento, rendendo così disponibili informazioni al mondo scientifico internazionale, che potrebbero essere determinanti sia per la prevenzione sia per l'individuazione di cure personalizzate di patologie così debilitanti. Tale auspicabile risvolto permetterebbe non solo di migliorare indiscutibilmente la qualità della vita di molte persone, ma anche di contenere la spesa pubblica del Sistema Sanitario Nazionale.

Per quanto riguarda i dati clinici invece, le criticità affrontate si riferiscono in particolare alla loro strutturazione, alla loro qualità e ai tempi di acquisizione degli stessi. Per le patologie oggetto di studio, fatta eccezione per il T1D, non vi è in Sardegna un registro regionale della malattia e, di conseguenza, i dati relativi al numero dei pazienti sono di competenza delle singole aziende ospedaliere presenti sul territorio, con ovvie e pesanti difficoltà di accesso, di informatizzazione e georeferenziazione e di elaborazione. Infatti, l'informatizzazione delle informazioni è un'operazione di recente applicazione e, di conseguenza, i dati riferiti a pazienti la cui diagnosi è precedente ad una certa data necessitano di tempo per la loro digitalizzazione, visto che nella maggioranza dei casi sono stati registrati su registri cartacei. Per tali ragioni, la realizzazione di un database clinico di una patologia è un processo che richiede del tempo e, come nel caso di MS e ASDs, attualmente non si dispongono di tutti i dati a livello regionale. La distribuzione spaziale dei dati clinici, rappresenta un fattore che influisce sulla corretta applicazione del modello e sull'attendibilità dei risultati specialmente in un contesto regionale nel quale le peculiarità geo-ambientali variano notevolmente a seconda dell'area considerata. Ne consegue che, nonostante gli sforzi prodotti, sia ancora presente una importante lacuna delle informazioni dovuta alla scarsa distribuzione spaziale dei dati di ASDs e soprattutto della MS. Per questo motivo è fondamentale proseguire l'attività di ricerca cercando, per quanto possibile, di colmare tale lacuna, al fine di ottenere un database clinico completo per ciascun Comune, anche per intervalli di tempo più ampi. Grazie alle ricerche finora condotte è stato possibile sensibilizzare le varie strutture ed attualmente sono in corso l'acquisizione dei dati di tutta la Regione per la MS e che saranno probabilmente disponibili entro la fine del 2016.

Nonostante l'aspetto di cui sopra rappresenti una importante criticità, l'attività di ricerca svolta ha contribuito a migliorare, in Sardegna, lo stato delle conoscenze riguardo la distribuzione spaziale delle patologie in esame e i fattori geoambientali ad esse potenzialmente correlati. In particolare per l'ASDs, è ora possibile disporre per la prima volta di dati spaziali relativi alla frequenza della malattia in Sardegna.

Le analisi statistiche implementate hanno evidenziato una correlazione negativa e statisticamente significativa tra le concentrazioni di fondo (background) di Cu e Zn e l'incidenza del T1D in riferimento a tutto il territorio regionale; una correlazione positiva e statisticamente significativa tra le concentrazioni di Cd, Pb e Zn e la prevalenza di ASDs nella Sardegna meridionale; infine, una correlazione positiva e statisticamente significativa tra la concentrazione di Cu e la frequenza in termini di SMR in 25 Comuni della Sardegna sud-occidentale. Il lavoro congiunto delle competenze coinvolte ha permesso di interpretare i risultati suggerendo il potenziale ruolo protettivo di Cu e Zn nell'insorgenza e/o sviluppo del T1D e il possibile ruolo predisponente del Cu per il genere maschile, per ciò che concerne la MS, e Cd, Pb e Zn per quanto riguarda i ASDs. Tali elementi, potrebbero quindi essere coinvolti nell'eziologia di patologie

multifattoriali quali quelle oggetto di studio ma possono anche comportarsi da traccianti (pathfinder) e indicare il coinvolgimento di altri elementi non analizzati ma potenzialmente coinvolti (confondenti). Inoltre, gli elementi per i quali è stata riscontrata una correlazione significativa, in particolare nel caso dei ASDs, sono elementi fortemente associati tra loro nelle litologie dell'area di studio in esame. Sulla base di questa considerazione è quindi possibile che solo un elemento, o due di essi, tutti e tre o nessuno di essi possa rappresentare effettivamente un fattore di rischio. Come accennato sopra, è anche possibile che i risultati indichino il coinvolgimento di altri elementi non considerati nello studio. Tuttavia, estendendo il ragionamento, è possibile riferire la predisposizione o protezione a certi ambiti litologici e geologici.

È stata osservata inoltre, una correlazione negativa tra l'incidenza del T1D e la percentuale di territorio comunale esposto a sud, suggerendo il ruolo protettivo del grado di irraggiamento solare e quindi della vitamina D nel T1D mentre, per la MS, queste due variabili non risultano essere correlate nell'area di studio considerata a causa, si presume, della ridotta dimensione della stessa e quindi del numero di variabili. La presenza sul territorio di rocce appartenenti a particolari litologie a prevalente composizione sialica, risulta rappresentare un fattore di incremento del rischio per il T1D. Tra le varie litologie, quelle granitoidi presentano una correlazione marcata con l'incidenza della patologia. Infine, è stata riscontrata una correlazione positiva e statisticamente significativa tra la frequenza del T1D e la superficie territoriale colpita da incendio.

La ricerca condotta, i cui risultati sono riportati sopra, rappresenta uno studio osservazionale basato su una metodica applicata e testata per la prima volta in un territorio come la Sardegna, presenta come principio di base quello di partire da una considerazione o da un'osservazione generale per poi approfondire le analisi verso un contesto particolare o restringendo il campo ad uno o pochi fattori. Sulla base di questo principio, per esempio, l'incidenza del T1D è stata calcolata applicando la formula utilizzata da tempo in campo epidemiologico e quindi presente in letteratura. Successivamente, dato il carattere geoepidemiologico dello studio, si è ritenuto opportuno rivedere tale formula normalizzando il valore dell'incidenza con la dimensione territoriale dell'unità geografica in esame. Un ulteriore esempio è rappresentato dalla metodica correlazionale dalla quale è emerso come un'area nel quale sono affioranti litologie granitoidi, con caratteristiche mineralogiche particolari, sia potenzialmente predisponente per il T1D. A partire dalla presenza di due grandi categorie di rocce, quelle mafiche e quelle sialiche, è stata riscontrata una correlazione positiva tra la superficie occupata da queste ultime e l'incidenza della patologia. Tra la superficie occupata da rocce sialiche è stata poi valutata quella porzione occupata da granitoidi. Analizzando invece la possibile correlazione tra le aree colpite da incendio e l'incidenza della patologia, è stata assunta inizialmente come unità geografica la stessa assunta per le elaborazioni precedenti ma, approfondendo l'analisi, è emerso che, nel considerare questo tipo di informazione, l'area omogenea dal punto di vista litologico rappresenta un fattore confondente.

Dalla ricerca bibliografia condotta è emerso che i risultati di cui sopra sono spesso in linea con quelli ottenuti mediante l'applicazione di altre metodiche. È importante però sottolineare che i risultati ottenuti fin qui devono necessariamente essere considerati come preliminari, in quanto ottenuti con uno studio osservazionale e devono essere quindi validati attraverso studi futuri. Gli indirizzi futuri che possono essere conferiti all'attività svolta sono molteplici, alcuni dei quali sono già in fase di attuazione o di organizzazione preliminare e verranno sviluppati nei prossimi mesi. Il naturale passo successivo alle considerazioni frutto dell'attività svolta è rappresentato dalle analisi di matrici biologiche in laboratori attrezzati al fine di valutare il comportamento degli elementi potenzialmente coinvolti nelle tre patologie da un punto di vista cellulare. In riferimento a ciò, all'interno del progetto "Geoepidemiology of multiple sclerosis: the environmental factors", finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), è in corso la definizione di una

metodologia di prelievo e analisi di campioni di sangue su pazienti di MS al fine di valutare l'interferenza o meno sulla patologia di fattori ambientali legati alla significativa abbondanza di taluni elementi in un'area pilota. In particolare, tale fase è caratterizzata dall'individuazione di laboratori idonei e alla loro accessibilità, dalla scelta della strumentazione da utilizzare, dall'installazione della stessa nei laboratori e dalla definizione di una procedura di campionamento e analisi da seguire meticolosamente, dal prelievo al trasporto e all'analisi del campione, in modo da non pregiudicare l'attendibilità dei risultati.

Un'ulteriore indirizzo futuro è l'utilizzo di metodologie statistiche che aiutino a mettere in maggior risalto i fattori coinvolti e che permettano di valutare i risultati ottenuti con la correlazione bivariata. Attualmente e in relazione alla MS, è in corso la validazione dei risultati fin qui ottenuti attraverso un'analisi correlazionale tra il background degli elementi considerati e la frequenza della patologia mediante l'analisi delle componenti principali.

Da quanto sopra scritto, il modello correlazionale applicato a T1D, MS e ASDs, può essere applicato ad altre patologie e ad altri contesti territoriali differenti da quello sardo.

Infine, si vuole rendere nota al lettore che ogni elaborazione è stata oggetto di profonde discussioni con ciascuna competenza coinvolta, anche presentando tali risultati a convegni nazionali e internazionali specialistici al fine di ottenere suggerimenti e stimolare discussioni nel mondo scientifico internazionale. Attualmente, sono state ottenuti importanti riconoscimenti, sia con l'avvio di attività di ricerca nelle discipline sanitarie (ADA), sia con interviste ed interventi su importanti riviste internazionali (Neurology today).

Da quanto sopra, si evince il forte carattere multidisciplinare della Geologia Medica e del progetto di Dottorato svolto. Senza il lavoro congiunto delle varie competenze coinvolte sarebbe risultato impossibile perseguire gli obiettivi prefissati e contribuire a migliorare lo stato delle conoscenze in relazione alle patologie in esame.

RINGRAZIAMENTI

In conclusione di questo percorso caratterizzato da tre anni intensi di attività desidero ringraziare quelle persone che per svariati motivi hanno contribuito a rendere umanamente e professionalmente positiva questa esperienza.

Un ringraziamento sincero va al mio Tutor Prof. Paolo Valera, per aver creduto nelle mie qualità e avermi dato la possibilità di proseguire con lui un percorso iniziato già con la tesi di laurea specialistica. Con la ferma convinzione di condividere tante altre soddisfazioni insieme lo ringrazio per avermi trasferito la sua passione e la sua professionalità. Ringrazio la Prof.ssa Patrizia Zavattari il cui apporto professionale e umano si è rivelato fondamentale nel corso di questi anni.

Ringrazio inoltre i Direttori e i Responsabili delle strutture mediche, unitamente ai loro collaboratori, che hanno contribuito con le loro competenze a perseguire gli obiettivi prefissati. A tale proposito ringrazio quindi il Dott. Marco Songini (Centro Diabetologico dell'Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari), il Dott. Giuseppe Doneddu (Centro per lo studio dei disturbi pervasivi generalizzati del bambino dell'Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari) e le Dott.sse Maria Giovanna Marrosu e Eleonora Cocco (Centro Sclerosi Multipla dell'Ospedale Binaghi, Cagliari).

Desidero mostrare la mia riconoscenza verso ciò che il Prof. Salvatore Pretti e il Prof. Alberto Marcello mi hanno insegnato in questi tre anni sulla base della loro grande esperienza.

Un ringraziamento va al Prof. Aldo Muntoni e a tutti i membri del Collegio dei Docenti del Corso di Dottorato i cui suggerimenti e critiche sono state sempre importanti nel percorso di crescita.

Ringrazio gli studenti che hanno voluto condividere con me i momenti di lavoro della propria tesi di laurea.

Un affettuoso ringraziamento va a tutte quelle persone con le quali, quotidianamente, ho condiviso questi tre anni, in particolare a Emanuela, all'amico Alessio, a Stefano e alla sua innata allegria.

Infine, qualsiasi giro di parole sarebbe riduttivo per esprimere il profondo senso di gratitudine che provo verso i miei genitori, la mia famiglia e Carla, senza i quali tutto questo non sarebbe stato possibile.

Alessandro

PUBBLICAZIONI PRODOTTE

L'attività di ricerca ha portato alla pubblicazione di articoli scientifici su riviste internazionali e nazionali ed alla presentazione di contributi a congressi internazionali e nazionali, i cui dettagli sono di seguito riportati:

1. Valera P, Zavattari P, **Sanna A**, Pretti S, Marcello A, Mannu C, Targhetta C, Bruno G, Songini M. (2015). Zinc and Other Metals Deficiencies and Risk of Type 1 Diabetes: An Ecological Study in the High Risk Sardinia Island. PLoS ONE 10(11): e0141262. doi: 10.1371/journal.pone.0141262.
2. **Sanna A**, Pretti S, Marcello A, Valera P. (2015). Geochemistry of Cd in Sardinia: regional scale studies. Geochemistry of Cd in Sardinia: regional scale studies. II International Cadmium Symposium 2015: 25/27 June 2015, Sassari (Italy). Abstract book, p 18.
3. **Sanna A**, Loreface L, Mazzella A, Frau J, Coghe G, Fenu G, Marrosu MG, Cocco E, Valera P. (2015). Assessment of geochemical factors in multiple sclerosis distribution in the south-western Sardinia. 6th International Conference on Medical Geology – MEDGEO '15: 26 July to 1 August, Aveiro (Portugal). Abstract book, pp 105, ISBN 978-972-789-449-9.
4. Valera P, **Sanna A**, Mazzella A, Zavattari P, Loddo M, Mannu C, Targhetta C, Songini M. (2014). An ecological study between Type 1 Diabetes incidence and geochemical data in Sardinia. 49TH Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 29TH March - 1ST April 2014, Cagliari (Italy). Abstract book, p 77.
5. Songini M, Targhetta C, Mannu C, **Sanna A**, Rewers MJ, Bruno G, Valera P, Zavattari P. (2015). Ecological Study between the Incidence of Type 1 Diabetes and Geochemical Data in Sardinia: Negative Correlation with Zinc and Copper. 75th Scientific Sessions of the American-Diabetes-Association. DIABETES 2015, ISSN: 0012-1797, Volume: 64 Pages: A451-A451 Supplement: 1 Meeting Abstract: 1737-P.
6. Valera P, Zavattari P, Serra D, **Sanna A**, Dessi F, Fadda R, Doneddu G. (2013). Putative role of geochemical environmental factors in the frequency of autism spectrum disorders: an ecological study. 10th International Autism-Europe Congress, 26-28 September 2013, Budapest (Hungary). Abstract book, pp 81-82.
7. **Sanna A**, Mazzella A, Valera P. (2013). A correlation study between human health and the presence of some environmental factors in Sardinia. FIST GEOITALIA 2013 – IX Forum di Scienze della Terra, Pisa (Italia), 16-18 Settembre 2013. Eptome 2013, ISSN 1972-1552, pag 66.
8. Targhetta C, Mannu C, **Sanna A**, Bruno G, Zavattari P, Valera P, Songini M. (2014). Studio ecologico della relazione tra incidenza del Diabete di Tipo 1 e dati geochimici in Sardegna: correlazione negativa con zinco e rame. XVI Riunione Scientifica Annuale Regionale SID AMD“ UN MONDO SOMMERSO: LE COMPLICANZE DEL DIABETE MELLITO” Cagliari (Italia), 12-13 dicembre 2014.
9. **Sanna A**. (2015). A correlation study among some environmental factors and human health in Sardinia (Italy). Ricerca in vetrina 2015: Il dottorato in Sardegna: alta formazione, ricerca scientifica e capitale sociale. Parco Regionale di Porto Conte, Alghero (Italia), 9-10 ottobre 2015.

ALLEGATI

Allegato 1: Superficie occupata da rocce acide e basiche nelle 109 HA

HA	Area HA(km ²)	Superficie occupata da rocce sialiche (km ²)	Superficie occupata da rocce mafiche (km ²)
1	710,24	41,57	0,00
2	263,75	135,45	0,23
3	128,74	40,46	0,00
4	167,73	111,69	0,00
5	384,81	331,92	0,00
6	325,89	264,36	0,00
7	538,36	311,78	0,00
8	704,85	573,75	0,00
9	295,58	243,91	0,00
10	125,64	97,40	0,00
11	172,86	53,31	0,00
12	105,38	42,51	0,00
13	232,98	149,97	16,87
14	208,85	39,87	12,79
15	221,29	136,66	0,00
16	258,78	57,92	0,00
17	202,29	196,72	0,00
18	98,35	56,79	1,39
19	110,18	44,59	12,89
20	491,14	203,31	22,50
21	754,63	609,28	0,00
22	265,20	198,19	0,00
23	88,08	0,37	0,00
24	91,55	25,77	0,00
25	199,19	33,42	0,00
26	120,75	11,32	0,00
27	287,14	125,22	0,00
28	148,79	6,61	0,00
29	303,35	145,65	53,44
30	390,34	114,26	51,63
31	320,56	242,01	0,00
32	172,33	160,75	0,00
33	335,28	163,20	9,76
34	272,34	106,42	145,14
35	186,23	83,03	46,14
36	200,14	164,40	7,42
37	130,33	10,36	109,19
38	242,72	96,64	59,26
39	109,98	4,93	83,97
40	394,72	304,95	0,00
41	234,27	191,64	0,00
42	222,64	72,14	0,00
43	249,51	114,94	0,00
44	244,98	53,76	5,38
45	241,56	166,78	35,21
46	176,21	84,02	52,58
47	176,02	27,13	107,91
48	197,57	15,94	130,89
49	197,13	3,40	134,26
50	175,22	22,40	129,94
51	383,84	1,98	5,16
52	99,89	10,93	31,05
53	237,51	87,66	71,61
54	162,07	2,12	66,37
55	74,73	3,63	0,00
56	373,31	146,45	0,00
57	223,01	119,31	6,68
58	252,92	59,93	0,00
59	123,31	50,92	0,00
60	100,76	80,57	0,02
61	195,75	25,99	0,00
62	149,28	42,41	0,00

HA	Area HA(km ²)	Superficie occupata da rocce sialiche (km ²)	Superficie occupata da rocce mafiche (km ²)
63	118,42	43,23	0,00
64	220,32	91,84	3,53
65	186,79	4,55	22,86
66	169,34	13,19	20,90
67	157,68	2,49	71,13
68	303,31	0,00	30,35
69	569,30	104,27	0,00
70	365,31	8,32	24,59
71	165,09	3,79	10,94
72	211,56	0,00	5,23
73	148,18	34,71	26,99
74	94,10	48,98	0,00
75	77,09	36,26	0,00
76	116,68	47,56	0,00
77	506,45	341,56	0,84
78	101,44	68,88	0,00
79	130,30	115,32	0,00
80	57,06	49,32	0,05
81	63,24	50,05	0,00
82	78,51	39,85	0,00
83	215,04	9,69	0,00
84	333,83	0,00	15,20
85	183,37	19,60	0,00
86	192,01	7,03	0,98
87	157,13	0,77	0,00
88	245,12	0,00	5,17
89	113,44	13,63	0,48
90	80,74	48,48	0,00
91	152,82	57,97	0,00
92	223,38	168,34	0,00
93	94,93	89,87	0,00
94	263,34	203,48	0,00
95	444,71	42,27	0,00
96	134,78	12,42	1,85
97	189,81	14,88	6,98
98	207,29	0,25	0,00
99	193,72	19,98	5,09
100	176,91	16,93	0,00
101	280,85	106,53	0,00
102	175,24	2,73	34,68
103	116,26	25,59	0,00
104	246,13	90,57	0,00
105	96,95	42,79	0,00
106	138,97	79,54	0,00
107	39,91	9,06	0,45
108	67,89	6,16	7,91
109	68,38	30,54	0,00

Allegato 2: Superficie territoriale comunale colpita da incendio dal 2005 al 2009.

Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)
Abbasanta	2,76	Isili	1,06	San Nicolò Gerrei	1,41
Aglientu	0,26	Ittireddu	5,94	San Nicolò d'Arcidano	2,22
Aidomaggiore	0,55	Ittiri	22,36	San Sperate	0,67
Alà dei Sardi	0,50	Jerzu	0,22	San Teodoro	2,34
Albagiara	0,13	Laconi	1,33	San Vero Milis	0,80
Ales	0,36	Laerru	0,08	San Vito	2,90
Alghero	3,43	Lanusei	1,36	Sanluri	5,73
Allai	0,04	Las Plassas	1,63	Sant'Andrea Frius	0,00
Anela	0,34	Lei	0,10	Sant'Anna Arresi	0,10
Arborea	0,74	Loceri	0,09	Sant'Antioco	2,22
Arbus	12,07	Loculi	0,33	Santa Giusta	6,57
Ardara	0,97	Lodè	0,22	Santa Teresa di Gallura	0,05
Ardauli	0,05	Lodine	0,04	Santadi	3,71
Aritzo	0,02	Loiri Porto San Paolo	20,17	Santu Lussurgiu	3,29
Arzachena	0,75	Lotzorai	0,17	Sardara	2,74
Arzana	10,58	Lula	0,93	Sarroch	1,02
Assemini	1,07	Lunamatrona	0,42	Sarule	0,99
Assolo	0,03	Luogosanto	0,02	Sassari	9,94
Asuni	0,03	Luras	0,14	Scano di Montiferro	5,09
Atzara	0,18	Macomer	15,71	Sedilo	1,17
Austis	0,27	Magomadas	5,29	Sedini	0,46
Badesi	0,01	Mamoiada	0,75	Segariu	2,38
Ballao	0,65	Mandas	4,41	Selargius	0,76
Banari	10,67	Mara	1,04	Selegas	0,70
Baradili	0,06	Maracalagonis	3,02	Semestene	20,12
Baratili San Pietro	0,07	Marrubiu	1,31	Seneghe	0,06
Baressa	0,24	Martis	0,27	Sennariolo	2,86
Barisardo	3,81	Masainas	0,43	Sennorì	0,62
Barrali	0,56	Masullas	0,23	Senorbì	1,10
Barumini	1,26	Meana Sardo	4,43	Serdiana	3,19
Bauladu	0,87	Milis	0,17	Serramanna	13,76
Baunei	0,03	Modolo	0,79	Serrenti	2,61
Benetutti	0,59	Mogorella	0,01	Serri	1,46
Berchidda	0,27	Mogoro	0,64	Sestu	0,65

Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)
Birori	6,26	Monteleone Rocca Doria	0,01	Seui	1,04
Bitti	1,35	Montresta	1,67	Siamaggiore	1,73
Bolotana	3,45	Mores	41,10	Siamanna	0,28
Bonarcado	0,34	Morgongiori	0,18	Siapiccia	0,99
Bonannaro	5,13	Muravera	3,16	Siddi	0,27
Bono	1,59	Muros	1,51	Silanus	5,22
Bonorva	17,65	Musei	0,13	Siligo	7,51
Boroneddu	0,01	Narbolia	1,34	Siliqua	8,54
Borore	5,07	Narcao	2,40	Silius	0,01
Bortigali	21,54	Neoneli	0,02	Simala	0,33
Bortigiadas	0,08	Noragugume	1,53	Simaxis	0,71
Borutta	0,01	Norbello	0,80	Sindia	11,19
Bosa	3,67	Nughedu San Nicolò	0,04	Sini	0,20
Bottidda	0,63	Nughedu Santa Vittoria	0,01	Siniscola	1,13
Buddusò	0,41	Nule	0,15	Sinnai	1,79
Budoni	10,20	Nulvi	1,44	Siris	0,03
Buggerru	0,01	Nuoro	71,51	Siurgus Donigala	3,27
Bultei	0,21	Nurachi	0,39	Soddi	0,12
Bulzi	0,02	Nuragus	0,44	Solarussa	1,54
Burcei	0,85	Nurallao	0,01	Soleminis	0,22
Burgos	0,25	Nuraminis	1,41	Sorgono	0,03
Busachi	0,21	Nureci	0,05	Sorradile	0,01
Cabras	4,30	Nurri	3,27	Sorso	1,34
Cagliari	1,33	Nuxis	0,14	Stintino	0,03
Calangianus	0,05	Olbia	13,96	Suelli	2,87
Calasetta	0,54	Oliena	0,51	Suni	24,65
Capoterra	2,24	Ollastra	1,17	Tadasuni	0,21
Carbonia	6,35	Ollollai	0,08	Talana	0,38
Cardedu	0,46	Olmedo	2,07	Telti	0,25
Cargeghe	1,58	Olzai	2,44	Tempio	1,34
Carloforte	0,20	Onani	0,90	Tergu	0,18
Castiadas	1,52	Onifai	1,00	Terralba	2,35
Castelsardo	0,49	Oniferi	1,39	Tertenia	0,43
Cheremule	0,20	Orani	20,67	Teti	0,99
Chiamonti	1,54	Orgosolo	5,59	Teulada	4,40
Codrongianos	6,34	Oristano	1,90	Thiesi	0,30
Collinas	0,20	Orosei	3,24	Tiana	0,01
Cossoine	0,35	Orotelli	1,19	Tinnura	0,58
Cuglieri	0,18	Orroli	0,43	Tissi	0,24
Decimomannu	1,84	Ortacesus	0,72	Tonara	0,02
Decimoputzu	2,20	Ortueri	0,10	Torpè	1,35

Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)
Desulo	0,13	Orune	2,52	Torralba	33,06
Dolianova	9,64	Oschiri	1,24	Tortolì	1,42
Domus de Maria	0,17	Osidda	0,02	Tramatza	1,09
Domusnovas	0,29	Osilo	2,02	Tratalias	1,93
Donori	2,14	Osini	0,12	Tresnuraghes	0,34
Dorgali	3,32	Ossi	4,97	Triei	0,13
Dualchi	4,13	Ottana	2,15	Trinità di Agultu e Vignola	0,15
Elini	0,32	Ovodda	0,02	Tuili	2,37
Elmas	0,10	Ozieri	11,56	Tula	0,24
Erula	0,14	Pabillonis	7,49	Turri	0,51
Escalaplano	0,15	Padria	2,36	Ula Tirso	0,15
Escolca	1,42	Padru	0,77	Ulassai	0,19
Esterzili	0,59	Palau	0,11	Uras	0,41
Florinas	22,72	Palmas Arborea	0,60	Uri	1,99
Fluminimaggiore	1,66	Pattada	121,70	Urzulei	0,08
Flussio	1,84	Pau	2,67	Usellus	10,56
Fonni	2,84	Pauli Arbarei	0,74	Usini	11,82
Fordongianus	0,42	Paulilatino	5,64	Ussana	4,73
Furtei	2,49	Perdasdefogu	0,28	Ussaramanna	0,28
Gairo	0,86	Perdaxius	0,84	Ussassai	0,11
Galtellì	1,18	Perfugas	0,38	Uta	3,02
Gavoi	0,03	Pimentel	0,48	Valledoria	0,03
Genoni	0,25	Piscinas	0,52	Vallermosa	9,31
Genuri	0,02	Ploaghe	16,71	Viddalba	0,02
Gergei	3,46	Pompu	0,02	Villanovaforru	0,01
Gesico	0,52	Porto Torres	1,63	Villa San Pietro	0,35
Gesturi	1,14	Portoscuso	5,72	Villacidro	7,52
Ghilarza	7,59	Posada	1,88	Villagrande Strisaili	1,97
Giave	13,24	Pozzomaggiore	40,31	Villamar	5,11
Giba	0,64	Pula	0,65	Villamassargia	0,94
Girasole	0,35	Putifigari	1,27	Villanova Monteleone	3,58
Golfo Aranci	0,70	Quartu Sant'Elena	1,17	Villanova Truschedu	1,34
Goni	0,12	Quartucciu	1,66	Villanovatulo	0,03
Gonnese	2,48	Riola Sardo	0,97	Villanovafranca	2,88
Gonnosfanadiga	3,13	Romana	0,08	Villaperuccio	0,16
Gonnosnò	0,20	Ruinas	0,01	Villaputzu	2,23
Gonnostramatza	0,37	Sadali	0,21	Villasor	13,79
Guamaggiore	3,03	Sagama	2,20	Villaspeciosa	0,61
Guasila	4,19	Samatzai	2,09	Villasalto	7,53
Guspini	7,11	Samassi	1,21	Villasimius	0,64
Iglesias	9,38	Samugheo	0,01	Villaurbana	1,37

Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)	Comune	Aree Incendiate (km ²)
Ilbono	0,39	San Basilio	0,97	Villaverde	9,37
Illorai	0,32	San Gavino Monreale	9,47	Zeddiani	0,21
Irgoli	1,46	San Giovanni Suergiu	1,16	Zerfaliu	1,94